

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 5 月 22 日 (22.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/042188 A1(51) 国際特許分類: C07D 249/08, 401/10, 401/14,  
403/10, 403/14, 513/04, 413/10, 417/10, 403/12, A61K  
31/4196, 31/429, 31/4439, 31/4523, 31/454, 31/4709,  
31/4725, 31/506, 31/5377, 31/433, 31/422, 31/4245,  
31/498 // A61P 31/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/11960

(22) 国際出願日: 2002 年 11 月 15 日 (15.11.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-349783  
2001 年 11 月 15 日 (15.11.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 勢津 文仁 (SETSU, Fumihito) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 梅村 英二郎 (UMEMURA, Ei-jirou) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 佐々木 和恵 (SASAKI, Kazue) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 多々内 香織 (TADAUCHI, Kaori) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 奥富 隆文

(OKUTOMI, Takafumi) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 大塚 圭子 (OHT-SUKA, Keiko) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 高畑 祥 (TAKAHATA, Shou) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富士ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

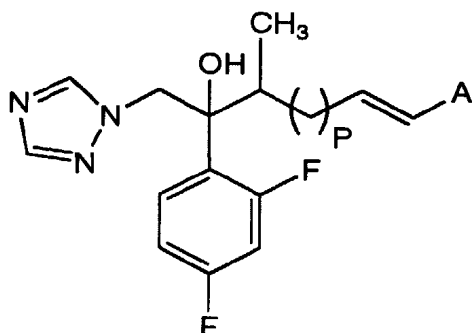
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TRIAZOLE DERIVATIVE AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: トリアゾール誘導体およびそれを含んでなる医薬組成物



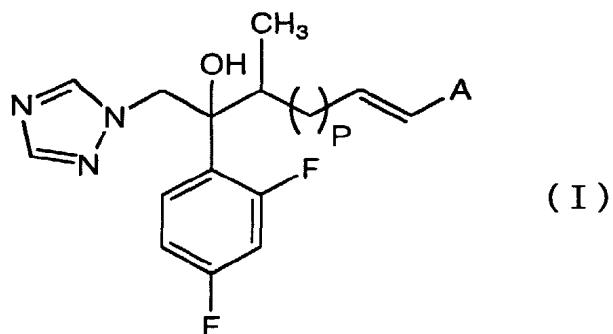
(I)

(57) Abstract: A compound usable in treatments for fungal infectious diseases. It is a compound represented by the following formula (I) or a pharmacologically acceptable salt or solvate thereof: (I) wherein A represents substituted phenyl or a 5- to 7-membered, (un)saturated, optionally substituted heterocyclic group, provided that the substituted phenyl may have been substituted by substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, optionally substituted sulfonyl, a 5- to 7-membered, (un)saturated, carbocyclic or heterocyclic group, etc.; and p is 0 or 1.



## (57) 要約:

本発明は、真菌感染症の治療に用いることができる化合物を提供することをその目的としている。本発明によれば、下記（I）の化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物が提供される：



（式中、Aは、置換フェニル基または5～7員の飽和もしくは不飽和の置換されていてもよい複素環式基を表し、前記置換フェニル基は、置換C<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいスルホニル基、または5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基等により置換されていてもよく、かつ、pは0または1の整数を表す）。

## 明 細 書

トリアゾール誘導体およびそれを含んでなる医薬組成物

## [発 明 の 背 景]

発明の分野

本発明は、抗真菌活性を有する新規なトリアゾール誘導体に関し、詳しくはカンジダ症およびアスペルギルス症のような深在性真菌症の治療に用いることができるトリアゾール誘導体に関する。

背景技術

抗真菌活性を有するトリアゾール誘導体が、これまでに種々の化合物が報告されている。

例えば、特開昭60-36468号には、うどん粉病、さび病等の植物用殺真菌剤として有効であり、また腔カンジダ症等の医薬および獣医薬としても有効な化合物群が開示されている。しかしながら、その効果は必ずしも十分なものとは言えず、特に、近年問題となってきたカンジダ症およびアスペルギルス症などのような深在性真菌症の治療効果については、記載されていない。

特開平7-316140号には、カンジダ症の治療効果が記載されている。しかしながら、その効果は必ずしも充分とは言えない。

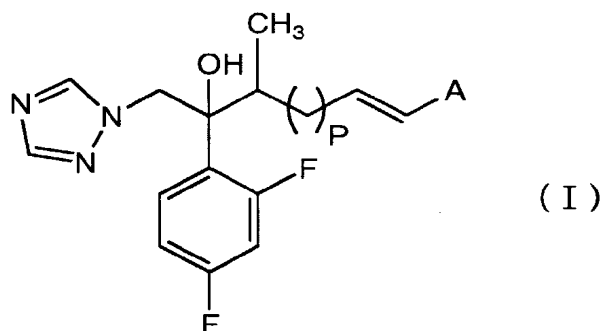
## [発 明 の 概 要]

本発明者らは今般、トリアゾール誘導体のある群が強い抗真菌活性を有することを見出した。このトリアゾール誘導体の群は、特定のトリアゾール誘導体の水酸基が結合した炭素上に、2,4-ジフルオロフェニル基と、5位に芳香環を有する4-ペンテン-2-イル基または3-ブテン-2-イル基とを導入したものであった。この化合物の群は、カンジダ属およびアスペルギルス属の両方に著しく強い抗真菌活性を有し、この抗真菌活性は、前記特開昭60-36468号に記載されている既知の類似化合物の活性と比べて顕著に高いものであった。またこの化合物の群は、フルコナゾール耐性カンジダアルビカンスに対しても有効で

あった。本発明はこのような知見に基づくものである。

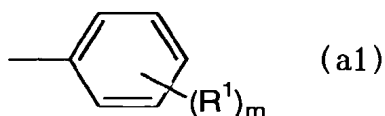
よって本発明は、強力な抗真菌活性を有する化合物、詳しくは、近年問題となっているカンジダ症およびアスペルギルス症のような深在性真菌症の治療効果を有し、フルコナゾール耐性カンジダアルビカンスに対しても有効である化合物の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、下記式 (I) の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物である：



[上記式中、

Aは、下記式(a1)：



{上記式中、

R<sup>1</sup>は、同一もしくは異なってもよく、

(1) 置換C<sub>1-6</sub>アルキル基（このアルキル基は、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニルチオカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基、イミノ基（ここでこのイミノ基は、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、もしくは水酸基により置換されていてもよい）、または、5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、酸素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、もしくは、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基により置換されてもよい5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基、によって置換されていてもよい）のいずれ



かの基により置換されてなる)、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

(3) ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、

(4) スルホニル基 (このスルホニル基は、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基により置換されていてもよいアミノ基、または、5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基によって置換されていてもよい)、

(5) アミノ基 (このアミノ基は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい)、

(6) シアノ基、

(7) ニトロ基、

(8) カルボニル基 (このカルボニル基は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基により置換されていてもよい)、

(9) カルボキシル基、

(10) ホルミル基、

(11) 水酸基、

(12) カルバモイル基 (このカルバモイル基は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはベンジル基により置換されていてもよい)、または

(13) 5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8～12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、

(i) 酸素原子、

(ii) ハロゲン原子、

(iii) C<sub>1-6</sub>アルキル基 (ここでこのC<sub>1-6</sub>アルキル基は、ハロゲン原子、または5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8～12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換

されていてもよい) により置換されていてもよい)、

(iv) ベンジル基 (ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、または 5～7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよい)、もしくは

(v) 3～7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい)

により置換されていてもよい)

を表し、

$R^1$  が 2 個以上存在する場合において、少なくとも 1 個の  $R^1$  が前記 (4) または (13) のいずれかの基であるとき、他の  $R^1$  はハロゲン原子、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、またはハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基であることができ、

$m$  は、1～3 の整数を表す}、

を表すか、または

A は、5～7 員の飽和の炭素環式基、5 員もしくは 7 員の不飽和の炭素環式基、または 5～7 員の飽和もしくは不飽和の複素環式基を表し、ここでこの炭素環式基または複素環式基は、他の 1 もしくは 2 個の炭素環または複素環と縮合して 8～17 員の二環性または 12～16 員の三環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(c) シアノ基、

(d) ベンジル基 (ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、またはアミノスルホニル基により置換され

ていてもよい)、または

(e) 3～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基(ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基により置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

pは、0または1の整数を表す]。

本発明による化合物は、真菌感染症の予防または治療のために用いることができる。

本発明によれば、前記式(I)の化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が提供される。

本発明による抗真菌剤は、前記式(I)の化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を有効成分とするものである。

また本発明によれば、真菌感染症の予防または治療用医薬の製造のための、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

さらに本発明によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の治療上の有効量を、薬学上許容されうる担体と共に哺乳類に投与することを含んでなる、真菌感染症の予防または治療方法が提供される。

#### [発明の具体的説明]

##### 式(I)の化合物

本明細書において、基または基の一部としての「C<sub>1-6</sub>アルキル基」または「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数1～6のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。

「C<sub>1-6</sub>アルキル」は、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル、より好ましくはC<sub>1-3</sub>アルキル、さらに好ましくはC<sub>1-2</sub>アルキルである。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」は、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルコキシ、より好ましくはC<sub>1-3</sub>ア

ルコキシ、さらに好ましくはC<sub>1-2</sub>アルコキシである。

C<sub>1-6</sub>アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。

C<sub>1-6</sub>アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ等が挙げられる。

本明細書において「により置換されていてもよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっている）により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。また「置換アルキル」という場合は、このようにして置換されたアルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基、例えば、アルコキシ、フェニル、アミノ等についても同様である。

本明細書において、「ハロゲン原子」（ハライド）とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

本明細書において、基または基の一部としての「ハロゲン化アルキル基」、「ハロゲン化アルコキシ基」等に用いられる「ハロゲン化」とは、各基上の1以上の水素原子がハロゲン原子によって置換されていることを意味する。

本明細書において、「不飽和の炭素環」および「不飽和の複素環」とは、二重結合等の不飽和結合を1以上有する炭素環および複素環を意味する。

本明細書において「5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基」は、好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環であることができる。飽和または不飽和の5または6員炭素環の例としては、フェニル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

本明細書において「5～7員の飽和または不飽和の複素環式基」は、飽和または不飽和の5～7員（好ましくは5または6員）の単環性複素環式基を意味する。すなわち、飽和または不飽和の5～7員複素環は、1～4個の異種原子を含み、残りの環員原子が炭素原子である複素環であることができる。複素環式基は、酸

素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される異種原子を1種以上含む。複素環基の例としては、トリアゾリル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、ピリダジル、ピリミジル、ピリジニル、モルホリニル、モルホリノ、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾイル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジノ、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリル、アゼチジノ、およびピラジルが挙げられる。

また本発明において、炭素環式基または複素環式基は、特に定義されていない限り、必要に応じて、ハロゲン原子により置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、またはハロゲン原子により置換されてもよい。

前記したように、式(I)におけるAが式(a1)である場合、mは1~3の整数、好ましくは1または2を表す。また $R^1$ は、下記(1)~(13)のいずれかの基であることができる。

(1) 置換 $C_{1-6}$ アルキル基：

このアルキル基の置換基は、

- ・水酸基、
- ・ $C_{1-6}$ アルキルスルファニルチオカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基、
- ・イミノ基（ここでこのイミノ基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、もしくは水酸基により置換されていてもよい）、または、
- ・5~7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、酸素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、もしくは、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基により置換されてもよい5~7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基、によって置換されていてもよい）

のいずれかから選択される。前記5~7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基としては、例えば、テトラゾリル基、テトラゾロニル基等が挙げられる。また、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基により置換されてもよい炭素環式

基としては、例えばフェニル、シクロヘキシル等が挙げられる。

(2)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルコキシ基。

(3) ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基。

(4) スルホニル基：

このスルホニル基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルキル基により置換されていてもよいアミノ基、または、5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基によって置換されていてもよい。

(5) アミノ基：

このアミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい。

(6) シアノ基。

(7) ニトロ基。

(8) カルボニル基：

このカルボニル基は、 $C_{1-6}$ アルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシ基により置換されていてもよい。

(9) カルボキシル基：

(10) ホルミル基：

(11) 水酸基：

(12) カルバモイル基：

このカルバモイル基は、 $C_{1-6}$ アルキル基、またはベンジル基により置換されていてもよい。

(13) 5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基：

この炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8～12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよい。複素環式基が他の環式基と縮合して二環式基を形成する場合、さらに1以上の別の種類の異種原子を含んでいてもよい。このような二環式基としては、例えば、ナフチル、キノリル、キノリニル、キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 4-ベンゾオキサニル、インダニル、イン

ドリル、インドリニル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル、イミダゾピリミジニル、および1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルが挙げられる。また、この炭素環式基もしくは複素環式基は、下記(i)~(v)の基により置換されていてもよい：

(i) 酸素原子、

(ii) ハロゲン原子、

(iii)  $C_{1-6}$ アルキル基（ここでこの $C_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、または5~7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8~12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、

(iv) ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、または5~7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよい）、または

(v) 3~7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい）。例えば、3~7員の飽和または不飽和の炭素環式基としては、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基が挙げられる。また、3~7員の飽和または不飽和の複素環式基は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を1個以上含む。

$R^1$ が2個以上存在する場合、すなわちmが2または3である場合において、少なくとも1個の $R^1$ が前記(4)または(13)のいずれかの基であるとき、他の $R^1$ は、前記(1)~(13)の基に加えて、ハロゲン原子、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、またはハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基からさらに選択することができる。

本発明の好ましい態様によれば、 $R^1$ は下記からなる群より選択される：

(1') 置換 $C_{1-6}$ アルキル基（このアルキル基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキルスル

ファニルチオカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシイミノ基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシフェニルにより置換されていてもよいテトラゾロニル基、または、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基フェニルにより置換されていてもよいテトラゾリル基で置換されてなる)、

(2')  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(3') ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、

(4') スルホニル基 (このスルホニル基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、アゼチジノ基、またはモルホリノ基によって置換されていてもよい)、

(5') アミノ基、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、もしくは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基、

(6') シアノ基、

(7') ニトロ基、

(8')  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、もしくは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、

(9') カルボキシル基、

(10') ホルミル基、

(11') 水酸基、

(12') カルバモイル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、もしくはベンジルカルバモイル基、および

(13') イミダゾ [5, 1-b] チアゾリル基、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシベンジル基により置換された1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基 (ここでこのテトラゾリル基は、(ii') ハロゲン原子、(iii')  $C_{1-6}$ アルキル基 (ここでこの $C_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、もしくはピリジニル基により置換されていてもよい)、または(iv') ベンジル基 (ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換



されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、アミノスルホニル基により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)、モルホリノ基、1, 3-オキサゾリル基、または、1, 2, 3-チアジアゾリル基。

$R^1$  が前記 (1') ~ (13') から選択される場合、好ましくは  $p$  は 1 である。

また、 $p$  が 0 である場合、 $R^1$  が下記からなる群より選択されることが好ましい：

(3'') ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、

(4'') スルホニル基 (このスルホニル基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ基、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ基、または  $N$ ,  $N$ -ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基によって置換されていてもよい)、

(6'') シアノ基、

(12'') カルバモイル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、 $N$ ,  $N$ -ジ  $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基、もしくはベンジルカルバモイル基、

(13'') テトラゾリル基 (ここでこのテトラゾリル基は、 $C_{1-6}$  アルキル基、4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシベンジル基、4- $C_{1-6}$  アルコキシベンジル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、4-ハロゲン化ベンジル基、4-シアノベンジル基、4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルベンジル基、4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル-2-ハロゲノベンジル基、4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル-3-ハロゲノベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-シアノ-2-ハロゲノベンジル基、もしくはピリジニル  $C_{1-6}$  アルキル基により置換されていてもよい)。

本発明のより好ましい態様によれば、 $R^1$  は、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルファニルチオカルボニルアミノ  $C_{1-6}$  アルキル基、(4-(4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシフェニル)-5-テトラゾロニル) 置換  $C_{1-6}$  アルキル基、(4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシフェニル) テトラゾリル置換  $C_{1-6}$  アルキル基、テトラゾリル置換  $C_{1-6}$  アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノスルホニル基、 $N-C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル基、 $N$ ,  $N$ -ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、ピペリジノスルホニル基、

ピロリジノスルホニル基、アゼチジノスルホニル基、モルホリノスルホニル基、アミノ基、N，N－ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ホルミル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、ベンジルカルバモイル基、水酸基、カルバモイル基、N－C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、N，N－ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、ヒドロキシイミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシイミノC<sub>1-6</sub>アルキル基、イミダゾ[5，1－b]チアゾリル基、イミダゾ[2，1－b]チアゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1，2，3－トリアゾリル基、1，2，4－トリアゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル）置換－1，2，4－トリアゾリル基、テトラゾリル基、C<sub>1-6</sub>アルキル置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル）置換テトラゾリル基、（4－C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル）置換テトラゾリル基、（ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化ベンジル）置換テトラゾリル基、（4－シアノベンジル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルベンジル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル－2－ハロゲノベンジル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル－3－ハロゲノベンジル）置換テトラゾリル基、（4－アミノスルホニルベンジル）置換テトラゾリル基、（4－シアノ－2－ハロゲノベンジル）置換テトラゾリル基、ピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル置換テトラゾリル基、モルホリノ基、1，3－オキサゾリル基、または、1，2，3－チアジアゾリル基を表す。

本発明のさらに好ましい態様によれば、R<sup>1</sup>は、テトラゾリル基、C<sub>1-6</sub>アルキル置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ置換ベンジル）置換テトラゾリル基、（4－C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル）置換テトラゾリル基、（ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化ベンジル）置換テトラゾリル基、（4－シアノベンジル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルベンジル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル－2－ハロゲノベンジル）置換テトラゾリル基、（4－ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル－3－ハロゲノベンジル）置換テトラゾリル基、（4－アミノスルホニルベンジ

ル)置換テトラゾリル基、(4-シアノ-2-ハロゲンベンジル)置換テトラゾリル基、または、ピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル置換テトラゾリル基を表す。

式(a1)におけるR<sup>1</sup>の好適な具体例としては、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、メチルスルファニルチオカルボニルアミノメチル基、(4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5(1H、4H)-テトラゾロン-1-イル)メチル基、(5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル基、1H-テトラゾール-1-イルメチル基、2H-テトラゾール-2-イルメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノスルホニル基、N-メチルアミノスルホニル基、N,N-ジメチルアミノスルホニル基、エトキシカルボニルメトキシ基、メチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、フルオロメチルチオ基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピルチオ基、2,2,2-トリフルオロエチルチオ基、メチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、ピペリジノスルホニル基、ピロリジノスルホニル基、アゼチジノスルホニル基、モルホリノスルホニル基、アミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、 $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニル基、カルボキシ基、ホルミル基、アセチル基、ベンジルカルバモイル基、水酸基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、ヒドロキシイミノメチル基、メトキシイミノメチル基、フルオロメトキシイミノメチル基、イミダゾ[5,1-b]チアゾール-3-イル基、イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル基、イミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル基、1H-ピロール-1-イル基、1H-イミダゾール-1-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル基、2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル基、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル基、1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1H-テトラゾール-1-イル基、1H-テトラゾール-5-イル基、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2,2,3,3-テ

ラフルオロプロピル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−フルオロベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−シアノベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(2−フルオロ−4−トリフルオロメチルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(3−フルオロ−4−トリフルオロメチルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−アミノスルホニルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−シアノ−2−フルオロベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(ピリジン−2−イルメチル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−トリフルオロメチルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、モルホリノ基、1, 3−オキサゾール−5−イル基、または、1, 2, 3−チアジアゾール−4−イル基が挙げられる。

この内、より好ましいR<sup>1</sup>基は、1 H−テトラゾール−1−イル基、1 H−テトラゾール−5−イル基、2−メチル−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−トリフルオロメトキシベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−メトキシベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(2, 2, 2−トリフルオロエチル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(2, 2, 3, 3−テトラフルオロプロピル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−フルオロベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−シアノベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(2−フルオロ−4−トリフルオロメチルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(3−フルオロ−4−トリフルオロメチルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−アミノスルホニルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(4−シアノ−2−フルオロベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、2−(ピリジン−2−イルメチル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、または、2−(4−トリフルオロメチルベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基である。

特に好ましいR<sup>1</sup>基は、1 H−テトラゾール−1−イル基、1 H−テトラゾール−5−イル基、または2−(4−トリフルオロメトキシベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基である。

本発明の別の好ましい態様によれば、式(a1)におけるmが1〜3の整数（ただし、mが1のとき、R<sup>1</sup>はオルト位またはメタ位に位置する）を表す場合、R<sup>1</sup>は、

同一でも異なっているとしてもよく、シアノ基、ニトロ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基 {ここでこのテトラゾリル基は、 $C_{1-6}$ アルキル基（ここでこの $C_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、もしくはピリジニル基により置換されていてもよい）、またはベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、もしくはシアノ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい}、モルホリノ基、（4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシベンジル）-5-テトラゾロニル基、または、（4-シアノベンジル）-5-テトラゾロニル基から選択されることが好ましい。

このときより好ましくは $R^1$ は、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、（ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル）置換テトラゾリル基、（4-シアノベンジル）置換テトラゾリル基、（4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルベンジル）置換テトラゾリル基、（4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシベンジル）置換テトラゾリル基、ピリジニル $C_{1-6}$ アルキル置換テトラゾリル基、モルホリノ基、または（4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシベンジル）-5-テトラゾロニル基、（4-シアノベンジル）-5-テトラゾロニル基から選択される。

本発明の別のより好ましい態様によれば、式(a1)における $m$ が1～3の整数（ただし、 $m$ が1のとき、 $R^1$ はオルト位またはメタ位に位置する）を表す場合、 $R^1$ は、

テトラゾリル基、

（ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル）置換テトラゾリル基、

（4-シアノベンジル）置換テトラゾリル基、

（4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルベンジル）置換テトラゾリル基、

（4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシベンジル）置換テトラゾリル基、または  
ピリジニル $C_{1-6}$ アルキル置換テトラゾリル基

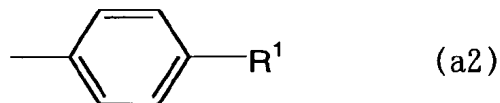
から選択されることが好ましい。このとき、 $p$ は好ましくは1である。

また、式(a1)における $m$ が1～3の整数（ただし、 $m$ が1のとき、 $R^1$ はオルト位またはメタ位に位置する）を表す場合であって、 $p$ が0である場合、 $R^1$ は、

テトラゾリル基、  
 (ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル) 置換テトラゾリル基、  
 (4-シアノベンジル) 置換テトラゾリル基、  
 (4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルベンジル) 置換テトラゾリル基、  
 (4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシベンジル) 置換テトラゾリル基、  
 ピリジニル  $C_{1-6}$  アルキル置換テトラゾリル基  
 (4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシベンジル)-5-テトラゾロニル基、または、  
 (4-シアノベンジル)-5-テトラゾロニル基  
 から選択されることが好ましい。

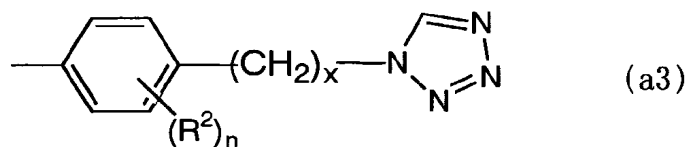
このような場合の  $R^1$  の好適な具体例としては、トリフルオロメチル基、シアノ基、フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、トリフルオロメトキシ基、1H-イミダゾール-1-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、1H-テトラゾール-1-イル基、2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル基、モルホリノ基、4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5-(1H, 4H)テトラゾロン-1-イル基、または、4-(4-シアノベンジル)-5-(1H, 4H)テトラゾロン-1-イル基が挙げられる。この内、より好ましい  $R^1$  基としては、1H-テトラゾール-1-イル基、2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、または、2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル基が挙げられる。また、 $n$  が 2 である場合、一方の  $R^1$  基はフッ素原子であることが好ましい。

本発明の好ましい態様によれば、式 (I) における A は、下記式(a2)により表される：



〔上記式中、 $R^1$ は上記定義のとおりである〕。

本発明の別の好ましい態様によれば、式（I）におけるAは、下記式(a3)により表される：



〔上記式中、

$R^2$ は、同一もしくは異なっているいてもよく、ハロゲン原子、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基、シアノ基、またはカルバモイル基を表し、

$n$ は、0～2の整数、好ましくは0または1を表し、

$x$ は、0～6の整数、好ましくは0または1、より好ましくは0を表す（ここで $x$ が0の場合は、 $R^2$ が結合しうる炭素環とテトラゾリル基とが炭素原子を介することなく結合していることを意味する）〕。

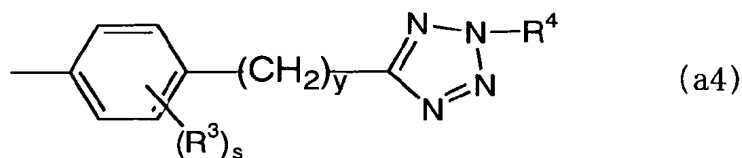
このとき、好ましくは $p$ は1である。

式（I）におけるAが式(a3)により表される場合であって、 $p$ が0である場合、好ましくは、式(a3)の $R^2$ は、ハロゲン原子、シアノ基、またはカルバモイル基を表し、かつ $n$ は、1または2の整数を表す。

本発明の別の一つのより好ましい態様によれば、Aが式(a3)により表される場合、 $n$ は0であって、かつ $x$ が0である。

$R^2$ の好適な具体例としては、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フッ素原子、塩素原子、カルバモイル基が挙げられる。このとき、 $n$ は好ましくは1または2であり、 $x$ は0である。

本発明の別の好ましい態様によれば、式（I）におけるAは、下記式(a4)により表される：



[上記式中、

$R^3$ は、同一もしくは異なっているもよく、ハロゲン原子、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基、またはシアノ基を表し、

$R^4$ は、

ハロゲン原子、

$C_{1-6}$  アルキル基（ここでこの  $C_{1-6}$  アルキル基は、ハロゲン原子、もしくはピリジニル基により置換されていてもよい）、または

ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、アミノスルホニル基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

を表し、

$s$  は、0～2の整数、好ましくは0または1を表し、

$y$  は、0～6の整数、好ましくは0または1、より好ましくは0を表す（ここで  $y$  が0の場合は、 $R^3$  が結合しうる炭素環とテトラゾリル基とが炭素原子を介することなく結合していることを意味する）]。

本発明の別のより好ましい態様によれば、Aが式(a4)により表される場合、 $R^3$ は、ハロゲン原子を表し、

$R^4$ は、

$C_{1-6}$  アルキル基、

4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシベンジル基、

4- $C_{1-6}$  アルコキシベンジル基、

ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、

4-ハロゲン化ベンジル基、

4-シアノベンジル基、

4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルベンジル基、



4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル-2-ハロゲノベンジル基、  
 4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル-3-ハロゲノベンジル基、  
 4-アミノスルホニルベンジル基、  
 4-シアノ-2-ハロゲノベンジル基、または  
 ピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル基

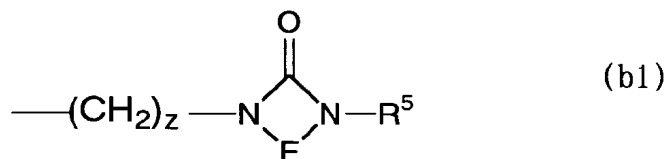
から選択され、

sが0または1を表し、かつ

yが0を表す。

このときR<sup>4</sup>は、より好ましくは4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル基である。

本発明のさらに別の好ましい態様によれば、式(I)におけるAが式(a1)で表される場合において、R<sup>1</sup>は下記式(b1)により表される：



[上記式中、

Eは、-N=N-、-N=CH-、-HC=N-、-HC=CH-、または-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表し、

R<sup>5</sup>は、

水素原子、

C<sub>1-6</sub>アルキル基（ここでこのC<sub>1-6</sub>アルキル基は、ハロゲン原子、または5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8～12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、

ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C

1-6アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、または5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されている（よい）、または

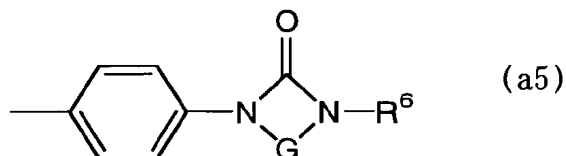
3～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されている（よい））

を表し、

zは、0～6の整数、好ましくは0または1、より好ましくは0を表す（ここでzが0の場合は、Eを含む式(b1)中の複素環式基が式(a1)におけるフェニル基と炭素原子を介することなく結合していることを意味する）】。

このような式(b1)で示される基には、後述する式(a5)および式(a6)のような基も包含される。

本発明のさらに別のより好ましい態様によれば、式(I)におけるAは下記式(a5)により表される：



【上記式中、

Gは、 $-N=CH-$ 、 $-HC=N-$ 、 $-HC=CH-$ 、または $-CH_2-CH_2-$ を表し、

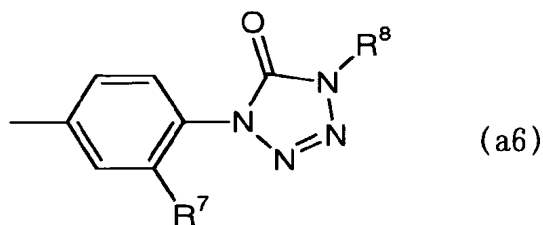
$R^6$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（ここでこの $C_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、キノリニル基、もしくはハロゲン原子により置換されている（よい）ピリジニル基により置換されている（よい））、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されている（よい） $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されている（よい） $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、テトラゾリル基、もしくはチアジアゾリル基により置換されている（よい））、またはピリミジニル基を表す】。

好ましくは、 $R^6$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル基、

C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、ベンジル基、C<sub>1-6</sub>アルキル置換ベンジル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ置換ベンジル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ置換ベンジル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル置換ベンジル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオベンジル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルベンジル基、シアノベンジル基、ハロゲン化ベンジル基、アミノスルホニルベンジル基、カルバモイルベンジル基、4-シアノ-2-ハロゲン化ベンジル基、(1H-テトラゾール-1-イル)置換ベンジル基、(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)置換ベンジル基、キノリニル置換C<sub>1-6</sub>アルキル基、ピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化ピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはピリミジニル基を表す。

式(a5)におけるR<sup>6</sup>の好適な具体例としては、水素原子、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、s-ブチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メチルチオベンジル基、4-メチルスルホニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-シアノベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、4-シアノ-2-フルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、2,4,6-トリフルオロベンジル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル基、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル基、キノリン-8-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル基、または、ピリミジン-4-イル基が挙げられる。

本発明のさらに別のより好ましい態様によれば、式(I)におけるAは下記式(a6)により表される：



[上記式中、

$R^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、カルバモイル基、またはシアノ基を表わし、

$R^8$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基（ここでこの $C_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、キノリニル基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいピリジニル基により置換されていてもよい）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、テトラゾリル基、もしくはチアジアゾリル基により置換されていてもよい）、またはピリミジニル基を表す]。

好ましくは、 $R^8$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基、 $C_{1-6}$ アルキル置換ベンジル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ置換ベンジル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ置換ベンジル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル置換ベンジル基、 $C_{1-6}$ アルキル置換チオベンジル基、 $C_{1-6}$ アルキル置換スルホニルベンジル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル置換ベンジル基、カルボキシル置換ベンジル基、シアノ置換ベンジル基、ハロゲン化ベンジル基、アミノスルホニル置換ベンジル基、カルバモイル置換ベンジル基、4-シアノ-2-ハロゲン化ベンジル基、2,4-ジハロゲン化ベンジル基、3,4-ジハロゲン化ベンジル基、2,4,6-トリハロゲン化ベンジル基、(1H-テトラゾール-1-イル)置換ベンジル基、(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)置換ベンジル基、キノリニル置換 $C_{1-6}$ アルキル基、ピリジニル $C_{1-6}$ アルキル基、2,6-ジハロゲン化ピリジニル $C_{1-6}$ アルキル基、または、ピリミジニル基を表す。このときpは好ましくは1である。

式(I)におけるAが式(a6)により表される場合であって、pが0である場合、 $R^7$ は、好ましくは、水素原子、またはハロゲン原子を表わし、

R<sup>8</sup>は、好ましくは、ベンジル基を表し、このベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、テトラゾリル基、もしくはチアジアゾリル基により置換されていてもよい。

本発明のより好ましい態様によれば、R<sup>7</sup>は水素原子を表わし、かつ、R<sup>8</sup>は4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル基を表す。

式(a6)におけるR<sup>7</sup>の好適な具体例としては、水素原子、フッ素原子、カルバモイル基、シアノ基が挙げられる。

R<sup>8</sup>の好適な具体例としては、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、s-ブチル基、シクロペンチル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メチルチオベンジル基、4-メチルスルホニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-シアノベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、4-シアノ-2-フルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、2,4,6-トリフルオロベンジル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル基、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル基、キノリン-8-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル基、または、ピリミジン-4-イル基が挙げられる。

R<sup>7</sup>が、水素原子、またはフッ素原子である場合、R<sup>8</sup>は前記したその好適な具体例のものが好ましい。

R<sup>7</sup>が、カルバモイル基、またはシアノ基である場合、R<sup>8</sup>は4-トリフルオロメトキシベンジル基であることが好ましい。

より好ましい具体的な基の組み合わせとしては、R<sup>7</sup>が水素原子であって、R<sup>8</sup>が4-トリフルオロメトキシベンジル基である場合が挙げられる。

本発明の別の態様によれば、式 (I) における A は、5～7 員の飽和の炭素環式基、5 員もしくは 7 員の不飽和の炭素環式基、または 5～7 員の飽和もしくは不飽和の複素環式基を表してもよい。好ましくは A は、5 もしくは 6 員の飽和の炭素環式基、または 5 もしくは 6 員の飽和もしくは不飽和の複素環式基を表す。ここでこの炭素環式基または複素環式基は、他の 1 もしくは 2 個の炭素環または複素環と縮合して 8～17 員の二環性または 12～16 員の三環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよい。炭素環式基もしくは複素環式基が、他の環式基と縮合して二環式基もしくは三環式の複素環式基を形成する場合、さらに 1 以上の別の種類の異種原子を含んでいてもよい。

このような単環式基としては、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリアゾリル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、ピリダジル、ピリミジル、ピリジニル、モルホリニル、モルホリノ、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾイル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジノ、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリル、アゼチジノ、およびピラジル等が挙げられる。二環式基としては、例えば、ナフチル、キノリル、キノリニル、キノキサリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 4-ベンゾオキサニル、インダニル、インドリル、インドリニル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル、イミダゾピリミジニル、および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル等が挙げられる。三環式基の例としては、例えば、フルオレニル、アントラセニル、フェナントレニル、カルバゾリル、フェナジニル、アクリジニル、およびペリミジニル等が挙げられる。

この炭素環式基もしくは複素環式基はまた、下記(a)～(e)の基により置換されていてもよい：

(a) ハロゲン原子、

(b) ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(c) シアノ基、

(d) ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、またはアミノスルホニル基により置換され

ていてもよい)、または

(e) 3～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基(ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基により置換されていてもよい)。この3～7員の飽和または不飽和の複素環式基は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を1個以上含むことができる。

本発明の別の好ましい態様によれば、Aは下記からなる群より選択される:

キノリニル基、

イソキノリニル基、

キノキサリニル基、

ピリジニル基(ここでこのピリジニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、テトラゾリル基、またはピラゾリル基により置換されていてもよい)、

ピリミジニル基、

インドリニル基(ここでこのインドリニル基は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、またはハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル基により置換されていてもよい)、

フルオレニル基、

ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシフェニルにより置換されていてもよい、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル基、

テトラゾリル基(ここでこのテトラゾリル基はベンジル基により置換されていてもよく、このベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基、またはアミノスルホニル基により置換されていてもよい)、および

2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル基。

より好ましくは、Aは下記からなる群より選択されるものを表す:

キノリニル基、キノキサリニル基、ピリジニル基、(1H-テトラゾール-1-イル)置換ピリジニル基、ハロゲン化ピリジニル基、シアノ置換ピリジニル基、(1H-ピラゾール-1-イル)置換ピリジニル基、ピリミジニル基、インドリ

ニル基、 $C_{1-6}$ アルキル置換インドリニル基、(4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシベンジル)置換インドリニル基、フルオレニル基、イソキノリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル基、(4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシフェニル)置換イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル基、(4-ハロゲン化アルコキシベンジル)置換テトラゾリル基、(4-アミノスルホニルベンジル)置換テトラゾリル基、(4-シアノベンジル)置換テトラゾリル基、および2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル基。このとき、好ましくはpは1である。

式(I)におけるAが前記のような炭素環式基または複素環式基を示す場合であって、pが0である場合、Aは下記からなる群より選択されることが好ましい：  
キノリニル基、ピリジニル基（ここでこのピリジニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、またはテトラゾリル基により置換されていてもよい）、ピリミジニル基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシフェニルにより置換されていてもよい、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル基、および、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル基。

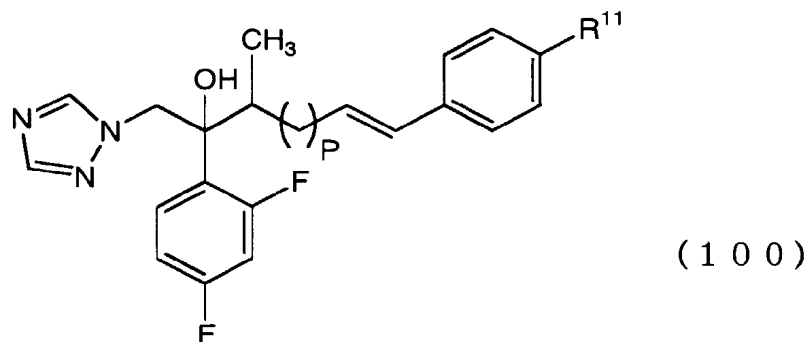
このような場合において、さらに好ましくは、Aは、(4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシフェニル)置換イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル基である。

Aが前記のような炭素環式基または複素環式基を示す場合の好適な具体例としては、キノリン-3-イル基、キノリン-6-イル基、キノキサリン-6-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、6-(1H-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、5-シアノピリジン-3-イル基、6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル基、ピリミジン-5-イル基、インドール-5-イル基、1-メチルインドール-5-イル基、1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)インドール-5-イル基、フルオレン-2-イル基、イソキノリン-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-アミノスルホニルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル基が挙げられる。この内、より好ましいAとしては、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イ



ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル基が挙げられる。

本発明による化合物の好ましい例としては、式(100)の化合物が挙げられる。



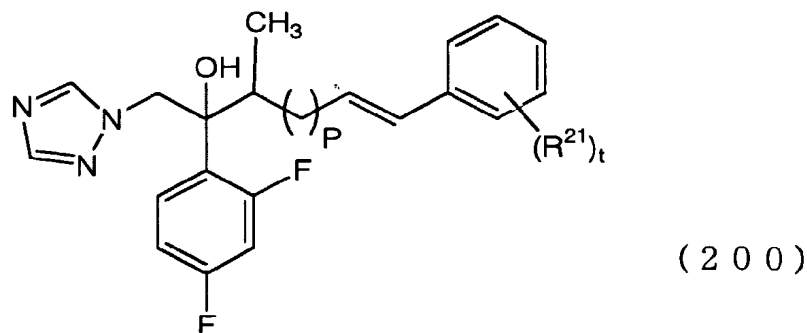
[上記式中、

$R^{11}$ は、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、メチルスルファニルチオカルボニルアミノメチル基、(4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5(1H、4H)-テトラゾロン-1-イル)メチル基、(5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル基、1H-テトラゾール-1-イルメチル基、2H-テトラゾール-2-イルメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノスルホニル基、N-メチルアミノスルホニル基、N、N-ジメチルアミノスルホニル基、エトキシカルボニルメトキシ基、メチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、フルオロメチルチオ基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルチオ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ基、メチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、ピペリジノスルホニル基、ピロリジノスルホニル基、アゼチジノスルホニル基、モルホリノスルホニル基、アミノ基、N、N-ジメチルアミノ基、N、N-ジエチルアミノ基、 $\alpha$ -トキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニル基、カルボキシ基、ホルミル基、アセチル基、ベンジルカルバモイル基、水酸基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N、N-ジメチルカルバモイル基、ヒドロキシイミノメチル基、メトキシイミノメチル基、フルオロメトキシイミノメチル基、イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-イル基、イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル基、イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-6-イル基、1H-ピロール-1-イル基、1H-イミダゾール-1-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、1

H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、2 H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル基、1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) 1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1 H-テトラゾール-1-イル基、1 H-テトラゾール-5-イル基、2-メチル-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-メトキシベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-フルオロベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-アミノスルホニルベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(ピリジン-2-イルメチル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2 H-テトラゾール-5-イル基、モルホリノ基、1, 3-オキサゾール-5-イル基、または、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル基を表し、

p は、0 または 1 の整数を表す]。

本発明による化合物の好ましい例としては、式 (200) の化合物が挙げられる。



[上記式中、

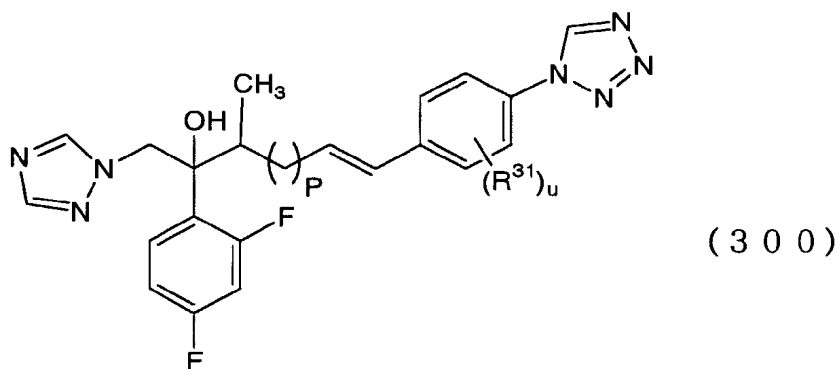
R<sup>21</sup> は、同一でも異なってもよく、トリフルオロメチル基、シアノ基、

フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、トリフルオロメトキシ基、1H-イミダゾール-1-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、1H-テトラゾール-1-イル基、2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル基、モルホリノ基、4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H,4H)テトラゾロン-1-イル基、または、4-(4-シアノベンジル)-5(1H,4H)テトラゾロン-1-イル基を表わし、

tは、1～3の整数（ただしtが1のとき、R<sup>21</sup>はオルト位またはメタ位に位置する）を表し、

pは、0または1の整数を表す]。

本発明による化合物の好ましい例としては、式(300)の化合物が挙げられる。



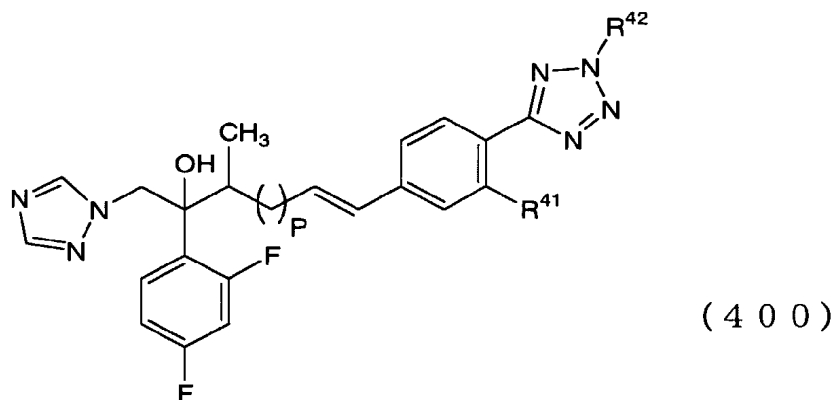
[上記式中、

R<sup>31</sup>は、同一でも異なってもよく、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フッ素原子、塩素原子、またはカルバモイル基を表し、

uは、1または2の整数を表し、

pは、0または1の整数を表す]。

本発明による化合物の好ましい例としては、式(400)の化合物が挙げられる。



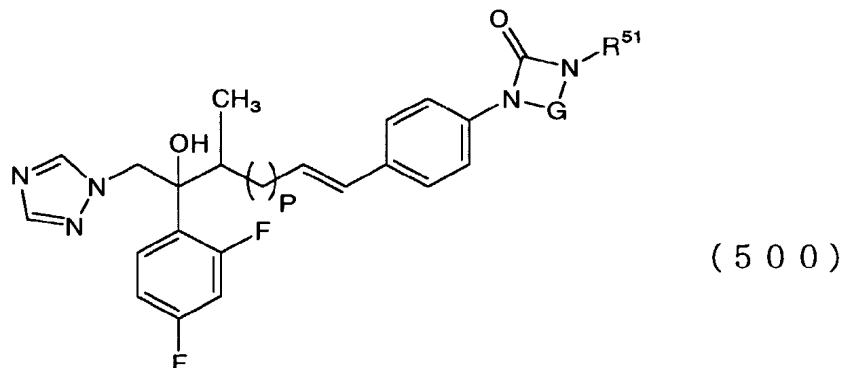
[上記式中、

$R^{41}$ は、水素原子、またはフッ素原子を表し、

$R^{42}$ は、メチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-シアノベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-シアノ-2-フルオロベンジル基、4-トリフルオロメチル-2-フルオロベンジル基、4-トリフルオロメチル-3-フルオロベンジル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、または、ピリジン-4-イルメチル基を表わし、

$p$ は、0または1の整数を表す]。

本発明による化合物の好ましい例としては、式(500)の化合物が挙げられる。



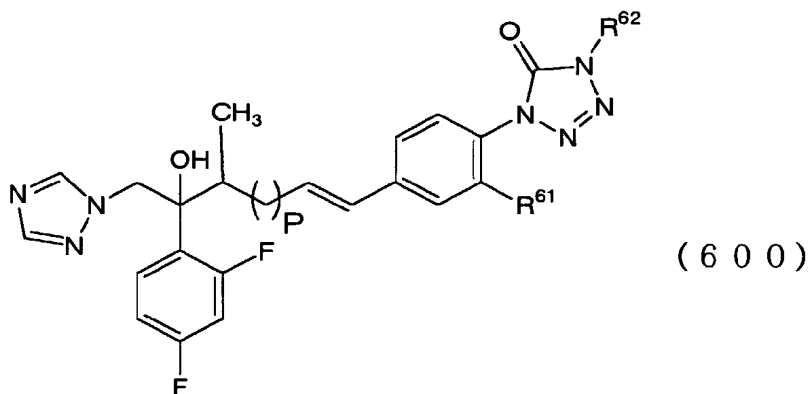
[上記式中、

$G$ は、 $-N=CH-$ 、 $-HC=N-$ 、 $-HC=CH-$ 、または $-CH_2-CH_2-$ を表わし、

$R^{51}$ は、水素原子、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、s-ブチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メチルチオベンジル基、4-メチルスルホニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-シアノベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、4-シアノ-2-フルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、2,4,6-トリフルオロベンジル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル基、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル基、キノリン-8-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル基、または、ピリミジン-4-イル基を表わし、

pは、0または1の整数を表す]。

本発明による化合物の好ましい例としては、式(600)の化合物が挙げられる。



[上記式中、

$R^{61}$ は、水素原子、フッ素原子、カルバモイル基、またはシアノ基を表わし、

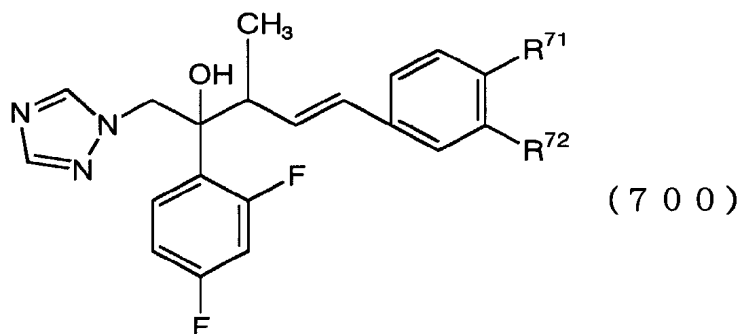
$R^{62}$ は、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、s-ブチル基、シクロペンチル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-

トリフルオロメチルベンジル基、4-メチルチオベンジル基、4-メチルスルホニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-シアノベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、4-シアノー2-フルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、2,4,6-トリフルオロベンジル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル基、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル基、キノリン-8-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、または、2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル基を表し、

p は、0 または 1 の整数を表す]。

本発明の一つの好ましい態様によれば、前記式(100)～(600)の化合物において、p が 1 である。

本発明による化合物の一つの好ましい例としては、式(700)の化合物が挙げられる。



[上記式中、

$R^{71}$  および  $R^{72}$  は、同一でも異なってもよく、水素原子、フッ素原子、トリフルオロメチルチオ基、アミノスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、N,N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル基、シアノ基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、1H-テトラゾール-1-イル基、2-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シ

アノベンジル)−2 H−テトラゾール−5−イル基、4−(4−トリフルオロメトキシベンジル)−5 (1 H, 4 H) テトラゾロン−1−イル基、または、4−(4−シアノベンジル)−5 (1 H, 4 H) テトラゾロン−1−イル基を表す (ただし  $R^{71}$  および  $R^{72}$  が水素原子およびフッ素原子のみからなる場合を除く) 」。]

本発明による化合物の具体例としては、後述する実施例に記載の化合物が挙げられる。

本発明による化合物の特に好ましい化合物としては、実施例に記載の化合物 68、104、115、206、および 223 が挙げられる。

本発明による化合物の別の好ましい化合物としては、実施例に記載の化合物 2、3、6、7、13、14、17、21、40、42、58、59、73、74、224、225、および 230 が挙げられる。さらに別の好ましい化合物としては、実施例に記載の化合物 15、18、19、20、53、54、および 100 が挙げられる。

本発明による化合物は、分子内に 1 つ以上の不斉炭素が存在するが、本発明はこれら立体異性体の分離されたものおよび混合物のいずれも包含する。その中で水酸基が結合した炭素は R 配置であることが望ましく、メチル基が結合した炭素は S 配置であることが望ましい。

本発明による化合物は、その薬学上許容されうる塩とすることができる。このような塩の好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p−トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

本発明による化合物は溶媒和物とすることができる。このような溶媒和物とし

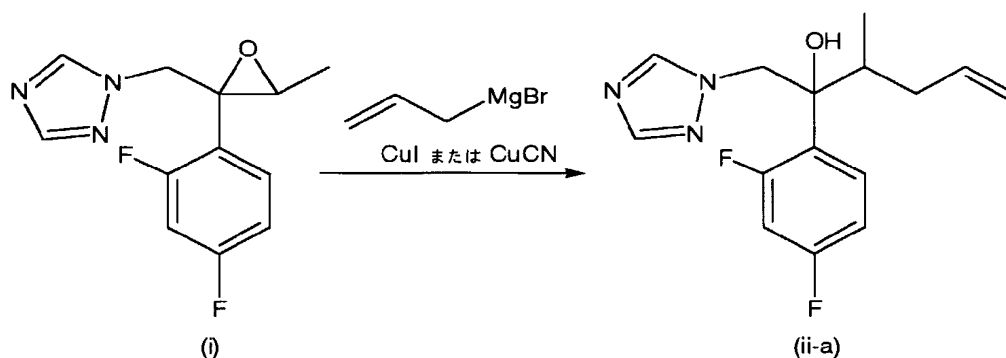
ては、水和物、アルコール和物（例えば、メタノール和物、エタノール和物）、およびエーテル和物（例えば、ジエチルエーテル和物）が挙げられる。

### 化合物の製造

本発明による化合物は、例えばスキーム 1 からスキーム 5 に従って製造できる。本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。

本発明による化合物の合成中間体である式(ii-a)の化合物または式(ii-b)の化合物は、それぞれ下記のスキーム 1 またはスキーム 2 に従って製造することができる。なおこれらのスキームにおいて、出発物質である式(i)の化合物は、例えば特開平 5-230038 号に記述された方法に従って合成することができる。

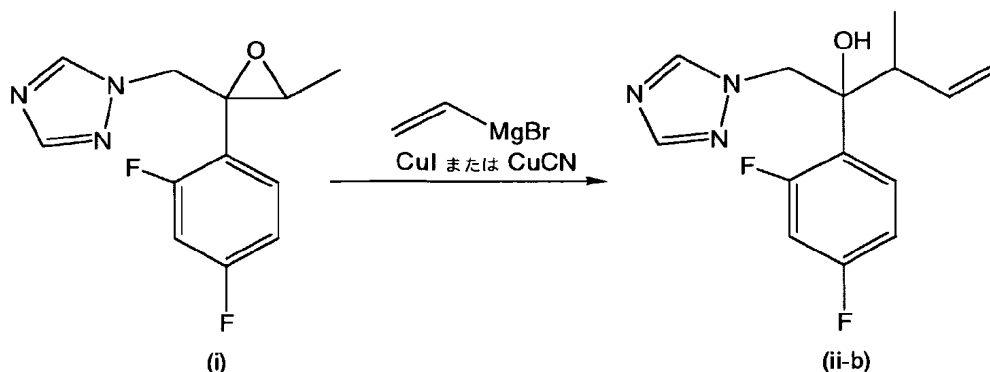
#### スキーム 1 :



用意した式(i)の化合物に対して触媒量または過剰量のヨウ化銅またはシアン化銅を、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル）に懸濁させ、ここに、過剰量のアリルマグネシウムブロミドを窒素またはアルゴン気流下、 $-80^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ の温度条件下で加え、10分間～1時間の間反応させる。次いで、ここに式(i)の化合物を添加して、 $-80^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ の温度条件下で10分間～24時間の間反応させることによって、式(ii-a)の化合物を得ることができる。



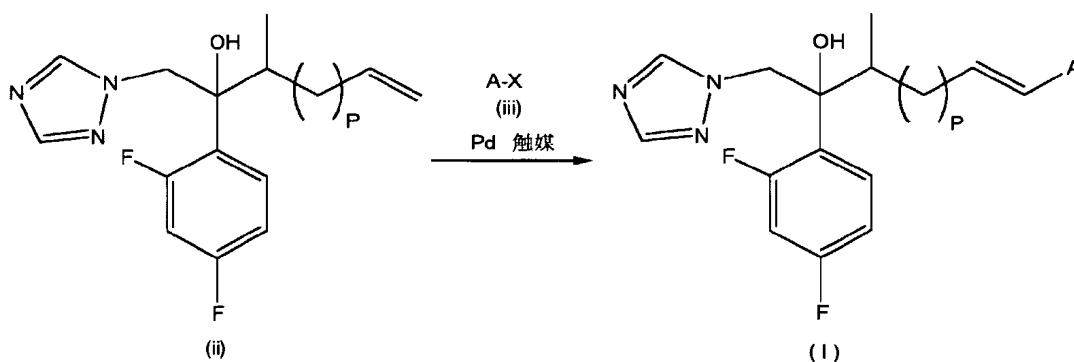
## スキーム 2 :



用意した式(i)の化合物に対して触媒量または過剰量のヨウ化銅またはシアン化銅を、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル）に懸濁させ、ここに、過剰量のビニルマグネシウムブロミドを窒素またはアルゴン気流下、 $-80^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ の温度条件下で加え、10分間～1時間の間反応させる。次いで、ここに式(i)の化合物を添加して、 $-80^{\circ}\text{C}$ から $0^{\circ}\text{C}$ の温度条件下で10分間～24時間の間反応させることによって、式(ii-b)の化合物を得ることができる。

## スキーム 3 :

スキーム 1 または 2 により得られた合成中間体を用いて下記のようにして本発明による化合物を製造することができる。なお前記で得られた合成中間体の一般式(ii-a)および(ii-b)を、以下においてはまとめて式(ii)として示す。



[上記スキーム中、

Pは0または1の整数を表し、

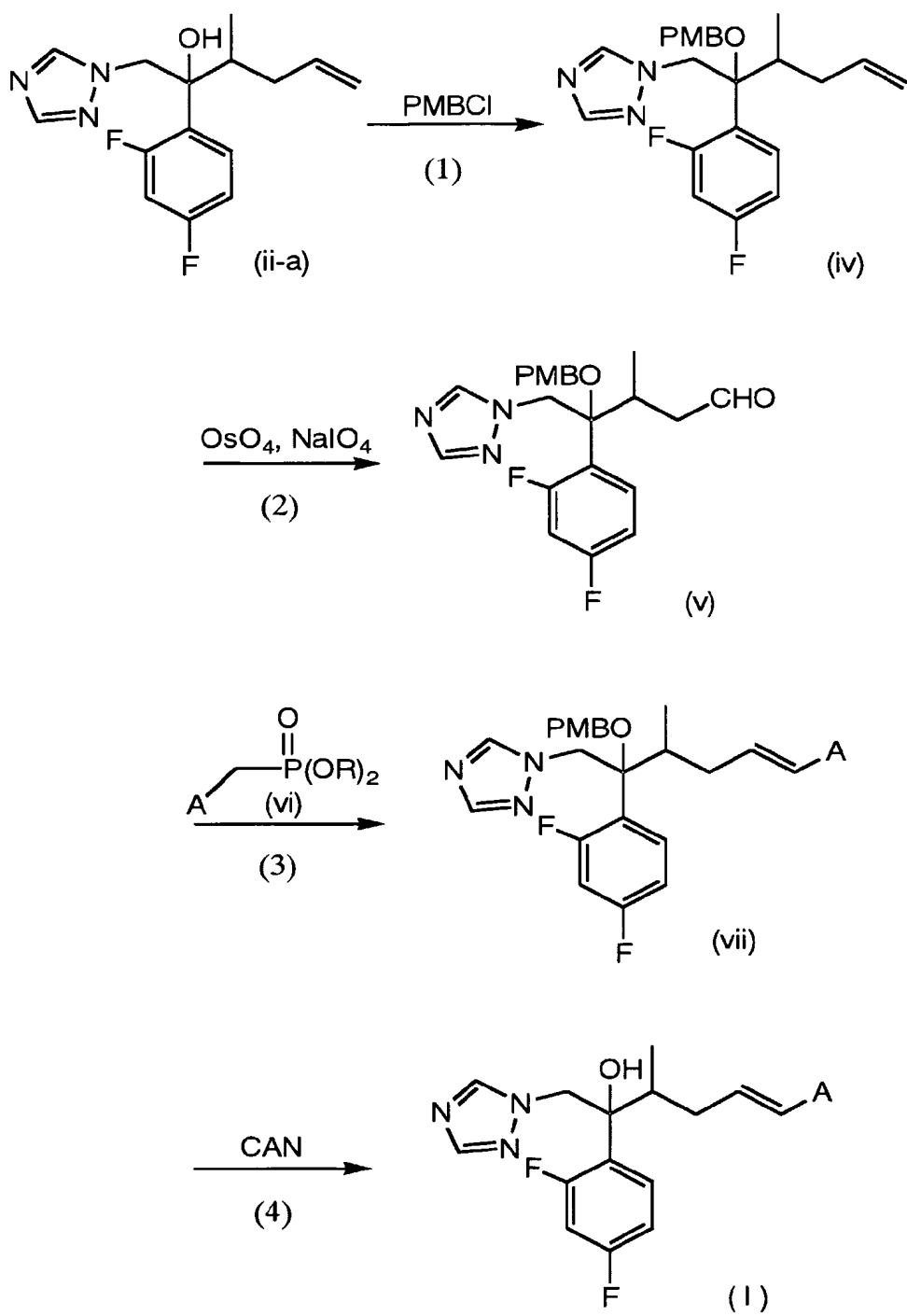
Aは式(I)で定義したものと同一意味を表し、かつ、

Xは臭素またはヨウ素を表す]

前記スキーム 1 または 2 に従って得られた式(ii)の化合物を、溶媒（例えば、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド）に溶解し、ここに、過剰量の式(iii)の化合物と、触媒量のパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、パラダサイクル）と、過剰量の塩基（例えば、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム）とを加えて、50℃から還流温度の間の温度条件において、1～72時間反応させることによって、式(I)の化合物を得ることができる。なおこのとき、添加剤として、トリフェニルホスフィン、トリス（2－メチルフェニル）ホスフィン、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン等を加えてもよい。

スキーム 4：

本発明による式(I)の化合物（特にPが1であるもの）は、さらに下記のスキームに従って製造することもできる。



[上記スキーム中、

Aは式(I)で定義したものと同一意味を表し、

Rは $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を表し、かつ

PMBは4-メトキシベンジル基を表す]

工程(1): 式(ii-a)の化合物を、溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド）に溶解し、ここに、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、1当量もしくは過剰量の4-メトキシベンジルクロリドを加えて、室温から80℃の間の温度条件下において1～24時間反応させることによって、式(iv)の化合物を得ることができる。

工程(2): 式(iv)の化合物を、含水テトラヒドロフランに溶解し、ここに、触媒量の四酸化オスミウムおよび過剰量の過ヨウ素酸ナトリウムを加えて、室温から50℃の間の温度条件下において1～24時間反応させることによって式(v)の化合物を得ることができる。あるいは、通常のおゾン酸化によって、式(i v)の化合物を式(v)の化合物へ変換することもできる。

工程(3): 窒素またはアルゴン気流下、式(v)の化合物に対して1当量または過剰量の塩基（例えばリチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド等が好ましい）を、反応溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサメチルリン酸トリアミド）に加えて、-80℃から0℃の間の温度条件下において10分から24時間反応させる。次いで、得られた溶液に、式(vi)の化合物を加えて、-80℃から50℃の間の温度条件下において10分から24時間反応させることによって、式(vii)の化合物を得ることができる。なお、この工程で使用する式(vi)の化合物は、アルドリッチ社製等の市販品を用いることができる。

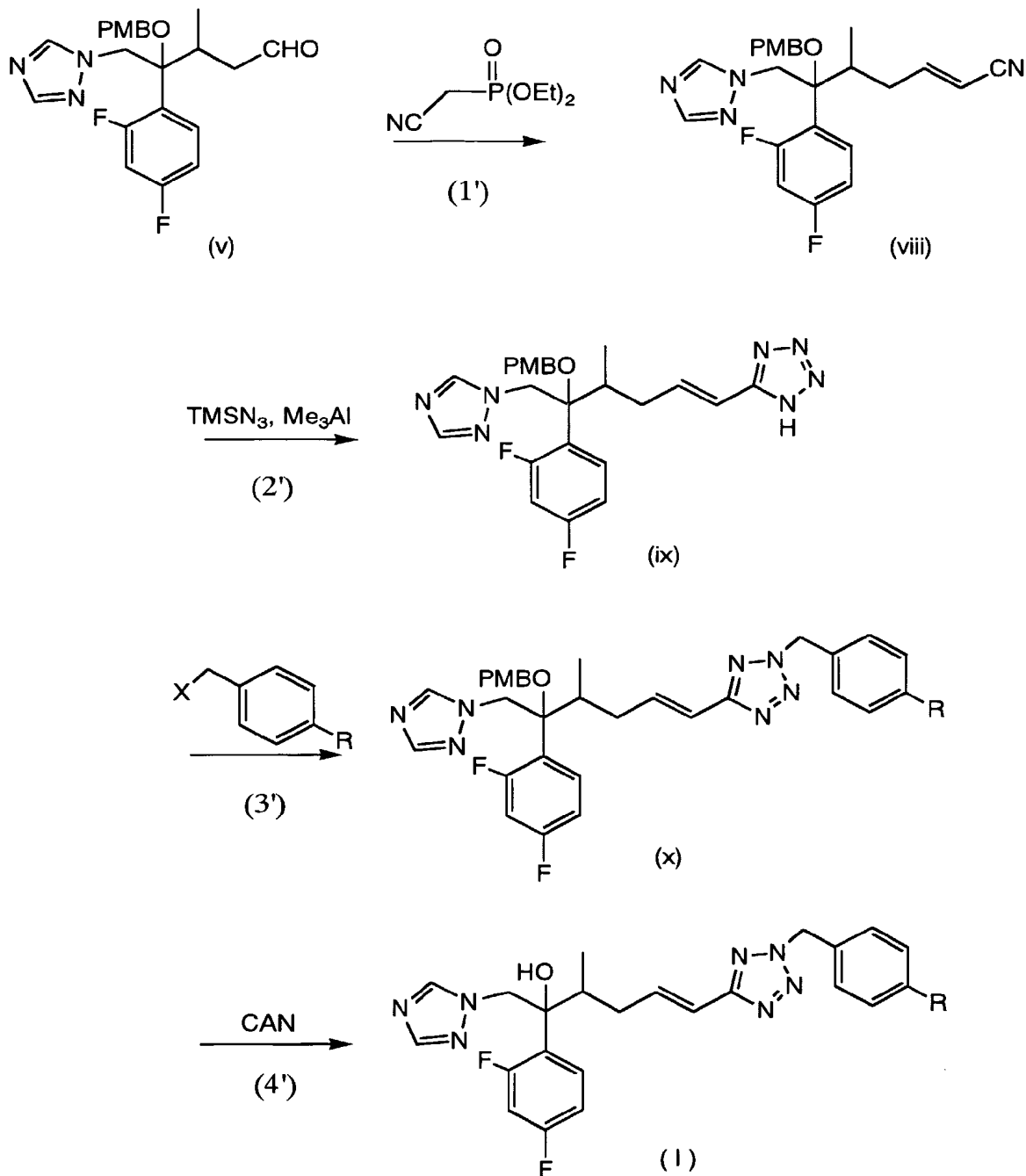
工程(4):

式(vii)の化合物を、2，3-ジクロロ-5，6-ジシアノ-1，4-ベンゾキノン(DDQ)を用いて酸化することによって、式(I)の化合物を得ることができるが、好ましくは、硝酸二アンモニウムセリウム(IV)(CAN)を酸化剤として用いて、式(vii)の化合物を、室温から50℃で1～24時間酸化反応に付すことによって、式(I)の化合物を得ることができる。

スキーム5:

本発明による式(I)の化合物（特にPが1であって、Aが（4-ハロゲン化アルコキシベンジル）置換テトラゾリル基、（4-アミノスルホニルベンジル）

置換テトラゾリル基、または（４－シアノベンジル）置換テトラゾリル基であるもの）は、さらに下記のスキームに従って製造することもできる。



〔上記スキーム中、

Aは式(I)で定義したものと同一意味を表し、

Rはハロゲン化アルコキシ基、アミノスルホニル基、またはシアノ基を表

し、

Xは塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を表し、

PMBは4-メトキシベンジル基を表し、かつ

TMSはトリメチルシリル基を表す]

工程(1')： ジエチル（シアノメチル）ホスホネートを用い、通常の反応条件においてHorner-Wadsworth-Emmons反応を行うことによって、前記したスキームにより得られた式(v)の化合物を、式(viii)の化合物に変換することができる。なお、Horner-Wadsworth-Emmons反応の通常の反応条件としては、例えばテトラヒドロフラン中、等モルのブチルリチウム存在下において、 $-78^{\circ}\text{C}$ 条件下において、3時間反応させる場合が挙げられる。

工程(2')： 式(viii)の化合物を、不活性溶媒（例えば、トルエン）に溶解し、ここにアジドトリメチルシランおよびトリメチルアルミニウムを加えて、 $50^{\circ}\text{C}$ から乾留温度で1～24時間反応させることによって、式(ix)の化合物を得ることができる。

工程(3')： 式(ix)の化合物と、それに対して1当量または過剰量の各種ベンジルハライド（例えば、4-トリフルオロメトキシベンジルブロマイド）とを、塩基（例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム）の存在下、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度条件下において1～24時間反応させることによって、式(x)の化合物を得ることができる。なお、このときの反応溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を使用することができる。

工程(4')：

得られた式(x)の化合物を用いて、前記スキーム4の工程(4)と同様にして、式(I)の化合物を得ることができる。

本発明による化合物は、上記したようなスキーム1～5に従って得ることができるが、さらに通常の方法に従って薬理学的に許容しうる酸を作用させることによって、容易にその塩を得ることができる。そのような酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等のような無機酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のような有機酸が挙げられる。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、イン・ビトロ(in vitro)において真菌の発育を阻害し( I C<sub>50</sub> )、抗真菌活性を示す(薬理試験例 1 参照)。

本発明による化合物はまた、イン・ビボ(in vivo)におけるマウス感染治療実験において抗真菌活性を示す(薬理試験例 2 参照)。

本発明による化合物は、各種真菌、例えばカンジダ属菌(例えばカンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラタ等)、アスペルギルス属菌(例えばアスペルギルス・フミガーツス等)等に対して極めて優れた抗真菌活性を示し、またフルコナゾール耐性菌に対しても極めて優れた抗真菌活性を示すものである。このようにカンジダ属およびアスペルギルス属の両方の菌に抗真菌作用を有する化合物は、表在性真菌症および深在性真菌症を含む真菌感染症の予防または治療において極めて有効であると言える。

従って本発明による化合物は、真菌感染症の予防または治療に用いることができる。このような真菌感染症としては、ヒトを含む哺乳動物における表在性真菌症および深在性真菌症が挙げられる。表在性真菌症としては、例えば、白癬、癬風、黒癬、皮膚カンジダ症、皮膚アスペルギルス症等が挙げられる。深在性真菌症としては、例えば、カンジダ症およびアスペルギルス症が挙げられ、より詳しい具体例としては、肺クリプトコッカス症、肺ムコール症、全身性トリコスポロン症、全身性カンジダ症および肺アスペルギルス症が挙げられる。

本発明によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学上許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は、真菌感染症の予防または治療に用いることができる。

本発明によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を有効成分とする抗真菌剤が提供される。

本発明の別の態様によれば、真菌感染症の治療用医薬の製造のための、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

本発明のさらに別の態様によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の治療上の有効量を、薬学上許容されう

る担体と共に哺乳類に投与することを含んでなる、真菌感染症の治療方法が提供される。

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従って、本発明による化合物を含んでなる医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、細粒剤、トローチ剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、静注もしくは筋注等の注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、湿潤化剤、界面活性化剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などの添加剤（担体）を用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロースもしくはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。この他の使用可能な無毒性の添加剤としては、例えば、シロップ、ワセリン、ラノリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム、 $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、Tween 80等が挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～10重量%、好ましくは2～5重量%であ



る。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に依りて適宜決定されるが、例えば、カンジダ感染症の治療のためには、経口投与では通常成人1日1人当たり約1～2000mg、好ましくは、10～1000mgの投与量であり、これを症状に依りて1日1回から6回に依りて投与することができる。

本発明による化合物は他の医薬、例えばシクロフロキサシン等の他の抗真菌剤と組み合わせて投与してもよい。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。他の医薬の種類や投与間隔等は症状の種類や患者の状態に依りて決定できる。

### [実施例]

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、本明細書中、sec-ブチル基はs-ブチル、tert-ブチル基はt-ブチル、ノルマルプロピル基はプロピル、ノルマルブチル基はブチルと表し、イソプロピル基およびイソブチル基はそのまま表記する。

### 製造例：

下記のようにして、本発明に従う化合物を製造した。

化合物1： (2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

### 方法1：

ヨウ化銅96mg (0.5mmol)の無水ジエチルエーテル(3ml)懸濁液に-20℃にて1Mアリルマグネシウムブロミドジエチルエーテル溶液3ml (3mmol)を滴下した。同温で30分間攪拌後、(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)オキシラン251mg (1mmol)の無水ジエチルエー

テル (2 ml) 溶液を滴下し、 $-20^{\circ}\text{C}$  から  $10^{\circ}\text{C}$  まで昇温させながら 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 で溶出) にて精製し、表題化合物 170 mg (収率 58%) を得た。

#### 方法 2 :

シアン化銅 450 mg (5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に  $-20^{\circ}\text{C}$  にて 1 M アリルマグネシウムブロミドジエチルエーテル溶液 30 ml (30 mmol) を滴下した。同温で 30 分間攪拌後、(2R, 3S) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) オキシラン 2.51 g (10 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、 $-20^{\circ}\text{C}$  から  $10^{\circ}\text{C}$  まで昇温させながら 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 で溶出) にて精製し、表題化合物 2.37 g (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.76 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.00 - 2.10 (1H, m), 2.12 - 2.22 (1H, m), 2.53 - 2.62 (1H, m), 4.58 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 4.72 (1H, s), 4.96 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 5.04 - 5.12 (2H, m), 5.77 - 5.88 (1H, m), 6.66 - 6.77 (2H, m), 7.36 - 7.43 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (FAB+) : 294 ( $M + 1$ )

$[\alpha]_D - 59.9^{\circ}$  ( $c = 0.52$ ,  $24^{\circ}\text{C}$ , メタノール)

化合物 2 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - フェニル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、73mg (0.25mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に、ヨードベンゼン0.06ml (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を順次加え、80℃にて18時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、3度水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1で溶出) およびプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：1で展開) にて精製し、表題化合物52mg (収率56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.16–2.30 (2H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.80 (1H, s), 4.98 (1H, dd,  $J=1.2$  and  $13.9\text{ Hz}$ ), 6.22 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.67–6.76 (2H, m), 7.19–7.45 (6H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB+) : 370 ( $M+1$ )

$[\alpha]_D^{25}$  -66.2° ( $c=0.30$ , 27℃, メタノール)

化合物3 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4-ヨードベンゾトリフルオリド0.08ml (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物60mg (収率55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.19–2.31 (2H, m), 2.72–2.78 (1H, m),

4. 62 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 4. 87 (1H, s), 5. 00 (1H, dd,  $J=1.2$  and  $13.4$  Hz), 6. 34 (1H, m), 6. 48 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6. 68–6. 77 (2H, m), 7. 41–7. 46 (3H, m), 7. 55 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 7. 78 (1H, s), 7. 87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 438 (M<sup>++</sup>1)

$[\alpha]_D -53.9^\circ$  ( $c=1.83$ , 27°C, メタノール)

化合物4 : (2R, 3S, 5E)–6–(4–シアノフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4–ブロモベンゾニトリル91mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物50mg (収率51%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0. 81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2. 20–2. 32 (2H, m), 2. 72–2. 80 (1H, m), 4. 61 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 4. 90 (1H, s), 5. 01 (1H, dd,  $J=1.2$  and  $13.6$  Hz), 6. 39 (1H, m), 6. 47 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6. 68–6. 78 (2H, m), 7. 39–7. 46 (3H, m), 7. 58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7. 78 (1H, s), 7. 87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 395 (M<sup>+</sup>+1)

$[\alpha]_D -60.2^\circ$  ( $c=1.45$ , 27°C, メタノール)

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) : 2250

化合物5 : (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(キノリン–3–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

ルー 1 -イル) - 5 -ヘキセン - 2 -オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、3-ブロモキノリン 0.07 ml (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 70 mg (収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.25–2.35 (2H, m), 2.76–2.86 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.02 (1H, dd,  $J=1.2$  and 13.9 Hz), 6.47 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.69–6.80 (2H, m), 7.42–7.48 (1H, m), 7.50–7.54 (1H, m), 7.63–7.67 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.99 (1H, d,  $J=2.2$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 421 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物 6 :(i) 1-ヨード-4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ) ベンゼン

4-ヨードフェノール 660 mg (3 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルヨード 0.12 ml (1 mmol) および炭酸カリウム 691 mg (5 mmol) を加え、100 °C にて 18 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、1 N 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.32 (2H, tt,  $J=1.5$  and 11.8 Hz), 6.03 (1H, tt,  $J=4.7$  and 5

3. 1 Hz), 6. 72 (2 H, d, J=9. 0 Hz), 7. 61 (1 H, d, J=9. 0 Hz)

MS (EI) : 334 (M<sup>+</sup>)

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0. 25 mmol)、化合物6 (i) 167 mg (0. 5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0. 03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0. 05 mmol) およびトリエチルアミン0. 07 ml (0. 5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物62 mg (収率50%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0. 80 (3 H, d, J=6. 1 Hz), 2. 14-2. 30 (2 H, m), 2. 68-2. 75 (1 H, m), 4. 38 (2 H, t, J=11. 8 Hz), 4. 62 (1 H, d, J=13. 8 Hz), 4. 80 (1 H, s), 4. 98 (1 H, d, J=13. 8 Hz), 6. 05 (1 H, tt, J=5. 0 and 53. 2 Hz), 6. 12 (1 H, m), 6. 39 (1 H, d, J=15. 8 Hz), 6. 68-6. 77 (2 H, m), 6. 87 (2 H, d, J=8. 8 Hz), 7. 30 (2 H, d, J=8. 8 Hz), 7. 38-7. 45 (1 H, m), 7. 77 (1 H, s), 7. 87 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 500 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -51. 3° (c=1. 28, 26°C, メタノール)

化合物7: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0. 25 mmol)、4-ブロモベンゾトリフルオロメ

トキシド 0.08 ml (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 71 mg (収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.17–2.31 (2H, m), 2.68–2.72 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.88 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.22 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.38–7.46 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 454 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -56.5^\circ$  ( $c=0.27$ , 27°C, メタノール)

化合物 8: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–メチルチオフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、146 mg (0.5 mmol)、4-ブロモベンゾチオアニソール 203 mg (1 mmol)、酢酸パラジウム 11 mg (0.05 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 31 mg (0.1 mmol) およびトリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 72 mg (収率 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.73 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.08–2.23 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.60–2.68 (1H, m), 4.55 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.72 (1H, s), 4.91 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.11 (1H, m), 6.33 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.60–6.70 (2H, m), 7.13 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.31–7.37 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.78

(1 H, s)

MS (EI) : 415 ( $M^+$ )

化合物9 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-メチルスルホニルフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物8、37 mg (0.09 mmol) をテトラヒドロフランおよび水混合溶媒 (3 : 1) 4 ml に溶解し、氷冷下オクソン 163 mg (0.27 mmol) を添加した。同温にて3時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン-酢酸エチル = 1 : 1 で展開) にて精製し、表題化合物 3.4 mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.81 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.20-2.33 (2H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 3.05 (3H, s), 4.62 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 6.39-6.52 (2H, m), 6.68-6.78 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.51 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.89 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 448 ( $M^+ + 1$ )

化合物10 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(ピリジン-3-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol) のアセトニトリル (1 ml) 溶液に、3-ブロモピリジン 0.05 ml (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を順次



加え、80℃にて18時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝19：1で溶出）およびプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝19：1で展開）にて精製し、表題化合物24mg（収率26%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.20–2.31 (2H, m), 2.72–2.81 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.93 (1H, s), 5.01 (1H, dd,  $J=1.0$  and 13.9 Hz), 6.31 (1H, dt,  $J=6.8$  and 16.1 Hz), 6.43 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=4.5$  and 7.8 Hz), 7.35–7.46 (1H, m), 7.67 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.44 (1H, dd,  $J=1.7$  and 4.5 Hz), 8.57 (1H, d,  $J=1.7$  Hz)

MS (EI): 370 ( $\text{M}^+$ )

$[\alpha]_D -11.6^\circ$  ( $c=0.09$ , 25℃, メタノール)

化合物11: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–6–(4–トリフルオロメチルチオフェニル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4–ブロモフェニルトリフルオロメチルチオスルフィド129mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物38mg（収率32%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.19–2.32 (2H, m), 2.71–2.79 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.00

(1H, d,  $J=13.6$  Hz), 6.33 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.39–7.46 (1H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 470 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -52.4^\circ$  ( $c=0.53$ , 26°C, メタノール)

化合物12: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(ピリミジン–5–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、5–ブロモピリミジン80mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物24mg (収率26%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.22–2.34 (2H, m), 2.72–2.82 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 6.34–6.47 (2H, m), 6.68–6.79 (2H, m), 7.39–7.47 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.71 (2H, s), 9.05 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 372 ( $M^++1$ )

化合物13: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–6–(4–メトキシフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、88mg (0.3mmol)、4–ヨードアニソール140mg (0.6mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.06mmol) およびトリエチル

アミン 0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 42 mg (収率 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.16–2.28 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.76 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.04–6.12 (1H, m), 6.39 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.76 (2H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39–7.48 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (TSP): 400 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -48.9^\circ$  ( $c=0.05$ ,  $27^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 14: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–メチルフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、88 mg (0.3 mmol)、4–ヨードトルエン 131 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン 0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 61 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.14–2.24 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.63–2.68 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.76 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 6.17 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.66–6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.41 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (TSP) : 384 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 55.5^\circ$  ( $c = 0.12$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物15 : (2R, 3S, 5E) - 6 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、147mg (0.5mmol)、1-ブロモ-2, 4-ジクロロベンゼン226mg (1.0mmol)、酢酸パラジウム11mg (0.05mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン30mg (0.1mmol) およびトリエチルアミン0.14ml (1.0mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物114mg (収率52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.82 (3H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.20-2.30 (2H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 4.82 (1H, brs), 5.02 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.17-6.25 (1H, m), 6.68-6.78 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J = 2.2$  and 8.5 Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.39-7.45 (2H, m), 7.80 (1H, s), 8.05 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 438 ( $M^+ + 1$ )

化合物16 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (インドール-5-イル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88mg (0.3mmol)、5-ブロモインドール118mg (0.6mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.08ml (0.6mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物15mg (収率12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.82 (3H, d,  $J = 5.6$

H z), 2.19–2.26 (2H, m), 2.72–2.78 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4.74 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 6.17 (1H, m), 6.51–6.53 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=2.8$  Hz), 7.26–7.33 (2H, m), 7.42 (1H, dt,  $J=6.6$  and  $9.0$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.15 (1H, brs)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 409 (M<sup>+</sup>+1)

化合物17: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–6–(4–フルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、1–ブロモ–4–フルオロベンゼン0.055ml (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.025mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物43mg (収率45%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.80 (3H, dd,  $J=0.95$  and  $6.6$  Hz), 2.14–2.30 (2H, m), 2.67–2.70 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.98 (1H, dd,  $J=1.3$  and  $13.8$  Hz), 6.09–6.13 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 6.96–7.02 (2H, m), 7.28–7.33 (2H, m), 7.39–7.45 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (EI) : 387 (M<sup>+</sup>)

化合物18: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–

6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、1-ブロモ-3-フルオロベンゼン0.056mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム5.6mg (0.025mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物42mg (収率44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.16-2.30 (2H, m), 2.69-2.77 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.20-6.27 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.68-6.77 (2H, m), 6.85-6.92 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 388 ( $\text{M}^++1$ )

化合物19: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼン0.07ml (0.5mmol)、酢酸パラジウム5.6mg (0.025mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物19mg (収率19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, dd,  $J=1.0$  and 6.8 Hz), 2.18-2.30 (2H, m), 2.71-2.75 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, dd,  $J=1.3$  and 13.8 Hz), 6.20

− 6. 27 (1H, m), 6. 51 (1H, d,  $J = 16. 1 \text{ Hz}$ ), 6. 68  
− 6. 85 (4H, m), 7. 35 − 7. 45 (2H, m), 7. 78 (1H,  
s), 7. 88 (1H, s)

MS (EI) : 405 ( $M^+$ )

化合物 20 : (2R, 3S, 5E) − 2 − (2, 4 − ジフルオロフェニル) −  
3 − メチル − 1 − (1H − 1, 2, 4 − トリアゾール − 1 − イル) − 6 − (3,  
4, 5 − トリフルオロフェニル) − 5 − ヘキセン − 2 − オール

化合物 1、73 mg (0. 25 mmol)、1 − ブロモ − 3, 4, 5 − トリフ  
ルオロベンゼン 0. 06 ml (0. 5 mmol)、酢酸パラジウム 5. 6 mg  
(0. 025 mmol)、トリス (2 − メチルフェニル) ホスフィン 15 mg  
(0. 05 mmol) およびトリエチルアミン 0. 07 ml (0. 5 mmol)  
を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 35 mg (収率 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0. 79 (3H, d,  $J = 6. 4$   
Hz), 2. 16 − 2. 25 (2H, m), 2. 68 − 2. 73 (1H, m),  
4. 59 (1H, d,  $J = 13. 9 \text{ Hz}$ ), 4. 87 (1H, s), 4. 99  
(1H, d,  $J = 13. 9 \text{ Hz}$ ), 6. 14 − 6. 21 (1H, m), 6. 29  
(1H, d,  $J = 15. 9 \text{ Hz}$ ), 6. 68 − 6. 77 (2H, m), 6. 89  
− 6. 97 (2H, m), 7. 39 − 7. 45 (1H, m), 7. 78 (1H,  
s), 7. 88 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 423 ( $M^+ + 1$ )

化合物 21 : (2R, 3S, 5E) − 6 − (4 − クロロフェニル) − 2 − (2,  
4 − ジフルオロフェニル) − 3 − メチル − 1 − (1H − 1, 2, 4 − トリアゾー  
ル − 1 − イル) − 5 − ヘキセン − 2 − オール

化合物 1、73 mg (0. 25 mmol)、1 − ブロモ − 4 − クロロベンゼン  
95. 7 mg (0. 5 mmol)、酢酸パラジウム 5. 6 mg (0. 025 mm  
ol)、トリス (2 − メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0. 05 mmol  
l) およびトリエチルアミン 0. 07 ml (0. 5 mmol) を用い、化合物 2

の場合と同様にして表題化合物 58 mg (収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, dd,  $J=1.0$  and 6.6 Hz), 2.16–2.25 (2H, m), 2.68–2.74 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.98 (1H, dd,  $J=1.1$  and 13.9 Hz), 6.17–6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.24–7.29 (4H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (EI): 403 ( $\text{M}^+$ )

化合物 22: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–6–(フルオレン–2–イル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、2–ブロモフルオレン 122.6 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 5.6 mg (0.025 mmol)、トリス (2–メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 29 mg (収率 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.20–2.27 (2H, m), 2.73–2.77 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.64 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.79 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.24–6.32 (1H, m), 6.52 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.68–6.77 (2H, m), 7.26–7.55 (6H, m), 7.70–7.81 (3H, m), 7.96 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 458 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 23: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(2–ニトロフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾ



ールー１－イル）－５－ヘキセン－２－オール

化合物１、７３ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－２－ニトロベンゼン  
１０１ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム６ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ）、  
トリス（２－メチルフェニル）ホスフィン１５ｍｇ（０．０５ｍｍｏｌ）および  
トリエチルアミン０．０７ｍｌ（０．５ｍｍｏｌ）を用い、化合物１０の場合と  
同様にして表題化合物５７．６ｍｇ（収率５６％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （３００ＭＨｚ， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：０．８５（３Ｈ，ｄ， $J=5.4$   
Ｈｚ），２．２５－２．３５（２Ｈ，ｍ），２．７５－２．８０（１Ｈ，ｍ），  
４．６２（１Ｈ，ｄ， $J=13.5$ Ｈｚ），４．８７（１Ｈ，ｓ），５．０３  
（１Ｈ， $J=13.5$ Ｈｚ），６．２０－６．３０（１Ｈ，ｍ），６．６５－６．  
８０（２Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｄ， $J=15.3$ Ｈｚ），７．３３－７．  
４５（３Ｈ，ｍ），７．５０－７．６０（２Ｈ，ｍ），７．７８（１Ｈ，ｓ），  
７．８９（１Ｈ，ｓ）

MS（FAB<sup>+</sup>）：４１５（ $M^++1$ ）

化合物２４：（２Ｒ，３Ｓ，５Ｅ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－  
３－メチル－６－（３－ニトロフェニル）－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾ  
ールー１－イル）－５－ヘキセン－２－オール

化合物１、７３ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－３－ニトロベンゼン  
１０１ｍｇ（０．５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム６ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ）、  
トリス（２－メチルフェニル）ホスフィン１５ｍｇ（０．０５ｍｍｏｌ）および  
トリエチルアミン０．０７ｍｌ（０．５ｍｍｏｌ）を用い、化合物１０の場合と  
同様にして表題化合物４８．２ｍｇ（収率４７％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （３００ＭＨｚ， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：０．８２（３Ｈ，ｄ， $J=6.6$   
Ｈｚ），２．２０－２．３５（２Ｈ，ｍ），２．７０－２．８０（１Ｈ，ｍ），  
４．６２（１Ｈ，ｄ， $J=13.8$ Ｈｚ），４．８９（１Ｈ，ｓ），５．０２  
（１Ｈ， $J=13.8$ Ｈｚ），６．３３－６．４０（１Ｈ，ｍ），６．５１（１  
Ｈ，ｄ， $J=16.5$ Ｈｚ），６．６５－６．８０（２Ｈ，ｍ），７．３８－７．  
５０（２Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｄ， $J=8.1$ Ｈｚ），７．７８（１Ｈ，

s), 7.88 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.21 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 415 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -48.3° (c=0.61, 26°C, メタノール)

化合物25: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、1-ブロモ-4-ニトロベンゼン101mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物53.4mg (収率51%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.20-2.35 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.91 (1H, s), 5.02 (1H, J=13.8 Hz), 6.40-6.50 (2H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.17 (2H, d, J=6.0 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 415 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -51.0° (c=0.58, 26°C, メタノール)

化合物26: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4-ブロモ-N,N-ジメチルアニリン100mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の

場合と同様にして表題化合物 12.8 mg (収率 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.10–2.30 (2H, m), 2.60–2.78 (1H, m), 2.99 (6H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.72 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.95–6.08 (1H, m), 6.36 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.65–6.80 (4H, m), 7.20–7.27 (2H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 413 ( $M^+ + 1$ )

化合物 27: (2R, 3S, 5E) – 6 – (4 – アミノスルホニルフェニル) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 3 – メチル – 1 – (1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 5 – ヘキセン – 2 – オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、4 – ブロモベンゼンスルホンアミド 118 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2 – メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 68.9 mg (収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.20–2.38 (2H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.90 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.32–6.45 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.68–6.80 (2H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 449 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 57.5^\circ$  ( $c=0.16$ , 26°C, メタノール)

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3265, 1335

化合物 28: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (イソキノリン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、4 - ブロモイソキノリン 0.07 ml (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 66.5 mg (収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.26 - 2.38 (2H, m), 2.80 - 2.92 (1H, m), 4.66 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.28 - 6.37 (1H, m), 6.65 - 6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.40 - 7.55 (1H, m), 7.58 - 7.62 (1H, m), 7.68 - 7.75 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 421 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 46.1^\circ$  ( $c=0.59$ , 25°C, メタノール)

化合物 29: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (イミダゾ [2, 1 - b] チアゾール - 6 - イル) フェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、6 - (4 - ブロモフェニル) イミダゾ [2, 1 - b] チアゾール 139 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 23.1 mg (収率 21

%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.20–2.38 (2H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.20–6.35 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.65–6.78 (2H, m), 6.82 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.30–7.38 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.40 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 492 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -31.5^\circ$  ( $c=0.12$ , 26°C, メタノール)

化合物30: (i) 4-(4-ブロモフェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチオカルボキシアミド5.05 g (26.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に炭酸カルシウム2.7 g (27 mmol) および4-ブロモフェナシルブロミド7.7 g (2.8 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物5.25 g (収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 4.62 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.30 (1H, s), 7.53 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J=7.8$  Hz)

MS (EI): 368 ( $\text{M}^+$ )

(ii) 3-(4-ブロモフェニル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

化合物30 (i) 5 g (13.6 mmol) のトリフルオロ酢酸 (20 ml) 溶液を室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去し得られる残査にギ

酸プロピルを加え、6時間加熱還流した。ギ酸プロピルを留去し得られる残渣をオキシ塩化リン5ml (50mmol) で溶解し、80℃で1時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣をジエチルエーテルにて洗浄し、表題化合物3.63g (収率95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.86 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.52 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, s)

MS (EI): 277 ( $\text{M}^+$ )

(iii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (イミダゾ [5, 1-b] チアゾール - 3 - イル) フェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物30 (ii) 139mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物42.2mg (収率34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.14-2.30 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 4.66 (2H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 5.00 (1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 6.28-6.40 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.62-6.80 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.38-7.45 (1H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.18 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 492 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -64.1^\circ$  ( $c=0.38$ , 25℃, メタノール)

化合物 31: (i) 1-ブロモ-4-トリフルオロメチルスルホニルベンゼン

4-ブロモフェニルトリフルオロメチルチオスルフィド 257 mg (1 mmol) のクロロホルム (5 ml) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 1.23 g (5 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:9 で溶出) にて精製し、表題化合物 288 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.90 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1 - イル) - 6 - (4-トリ  
フルオロメチルスルホニルフェニル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 31 (i) 145 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 25 mg (収率 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.25-2.34 (2H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 6.52-6.55 (2H, m), 6.68-6.79 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 502 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 52.3^\circ$  ( $c=1.04$ , 27°C, メタノール)

化合物 32: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、586mg (2mmol)、4-ブロモ安息香酸メチル860mg (4mmol)、酢酸パラジウム45mg (0.2mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン122mg (0.4mmol) およびトリエチルアミン0.56ml (4mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物579mg (収率68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.18-2.32 (2H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.62 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.86 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 6.36 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.68-6.78 (2H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.98 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 428 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -27.6^\circ$  ( $c=0.54$ , 25°C, メタノール)

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1720

化合物 33: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-ヒドロキシメチルフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物32、280mg (0.66mmol) の無水テトラヒドロフラン (4ml) 溶液に-78°Cにて1Mジイソブチルアルミナムヒドリドヘキサン溶液1.64ml (1.64mmol) を滴下し、-78°Cから-10°Cまで昇温させながら4時間攪拌した。ジエチルエーテル (4ml) で希釈後、水 (1.7ml) で注意深くクエンチし、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 塩化メチレン=1:1で溶出) にて精



製し、表題化合物 208 mg (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.15–2.30 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.66 (2H, s), 4.79 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.23 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.38–7.45 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 400 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -64.1^\circ$  ( $c=0.22$ , 27°C, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400

化合物 34: (2R, 3S, 5E)–6–(4–カルボキシフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 32、214 mg (0.5 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に室温にて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml (1 mmol) を加え、同温で 24 時間攪拌した。1 N 塩酸 1 ml (1 mmol) で中和した後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 19:1 で溶出) にて精製し、表題化合物 130 mg (収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.70 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.97–2.06 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.70–2.77 (1H, m), 4.74 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.77 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 5.55–5.70 (1H, br s), 6.48–6.52 (2H, m), 6.89–6.95 (1H, m), 7.09–7.17 (1H, m), 7.30–7.37 (1H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.69 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=$

8.5 Hz), 8.28 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 414 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -60.2° (c=0.28, 25°C, メタノール)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1690

化合物35: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-ホルミルフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物33、27mg (0.07mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液に室温にて活性二酸化マンガン130mg (1.5mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液の溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1で展開) にて精製し、表題化合物20mg (収率76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (3H, d, J=5.9 Hz), 2.21-2.33 (2H, m), 2.73-2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.87 (1H, s), 5.01 (1H, d, J=13.9 Hz), 6.39-6.47 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=16.1 Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.49 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.78 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.88 (1H, s), 9.97 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 398 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -54.1° (c=0.42, 26°C, メタノール)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1690

化合物36: (2R, 3S, 5E)-6-(4-アミノメチルフェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物33、40mg (0.5mmol) の無水テトラヒドロフラン (2m

1) 溶液に室温にてフタルイミド 29 mg (0.2 mmol)、トリフェニルホスフィン 52 mg (0.2 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート 0.03 ml (0.2 mmol) を順次加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 19:1 で溶出) にて粗精製した。この粗成績体のエタノール (2 ml) 溶液にヒドラジーン水和物 0.01 ml (0.15 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。不溶物をセライトを用いて濾別した後、濾液の溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール: アンモニア水 = 90:10:1 で溶出) にて精製し、表題化合物 23 mg (収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.78 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.06–2.16 (1H, m), 2.32–2.42 (1H, m), 2.70–2.79 (1H, m), 4.77 (1H, d,  $J=14.3$  Hz), 4.86 (2H, s), 4.92 (1H, d,  $J=14.3$  Hz), 6.26 (1H, ddd,  $J=6.2, 8.3$  and 15.8 Hz), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.75–6.82 (1H, m), 6.83–6.91 (1H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.35–7.41 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.26 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 399 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物 37: (2R, 3S, 5E)–6–(4–ベンジルカルバモイルフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 34、52 mg (0.07 mmol) の N, N–ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に室温にてベンジルアミン 0.02 ml (0.18 mmol)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール 21 mg (0.16 mmol) および 1–エチル–3–(3′–ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 32 mg (0.17 mmol) を順次加え、同温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、

3度水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝19：1で展開）にて精製し、表題化合物55mg（収率87%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.17–2.31 (2H, m), 2.69–2.78 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4.62 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 4.86 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 6.32 (1H, ddd,  $J=6.4, 7.8$  and  $15.8$  Hz), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.64 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 6.7–6.77 (2H, m), 7.26–7.45 (8H, m), 7.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.75 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 503 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -49.5^\circ$  ( $c=1.40$ , 25°C, メタノール)

化合物38: (2R, 3S, 5E)–6–(4–*tert*-ブトキシカルボニルアミノフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物34、41mg (0.10mmol) の $tert$ -ブタノール (2ml) 溶液にトリエチルアミン0.02ml (0.11mmol) およびジフェニルホスフォリルアジド0.03ml (0.12mmol) を順次加え、3時間加熱還流した。溶媒を留去後、塩化メチレンで希釈し、水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝19：1で展開）にて精製し、表題化合物33mg（収率68%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.52 (9H, s), 2.13–2.29 (2H, m), 2.66–2.74 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.77 (1H, s), 4.98 (2H, dd,  $J=1.2$  and  $13.9$  Hz), 6.12 (1H, ddd,  $J=6.4, 7.8$  and  $15.9$  Hz), 6.

3.8 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.55 (1H, br s), 6.66–6.77 (2H, m), 7.25–7.32 (4H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 485 ( $M^++1$ )

化合物39: (2R, 3S, 5E)–6–(4–アセチルフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、142 mg (0.50 mmol)、4'-ブromoアセトフェノン199 mg (1 mmol)、酢酸パラジウム12 mg (0.05 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン30 mg (0.1 mmol) およびトリエチルアミン0.14 ml (1 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物95 mg (収率46%)を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.19–2.33 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.70–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.88 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.38 (1H, d dd,  $J=6.0$ , 7.3 and 15.9 Hz), 6.49 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.39–7.46 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 412 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -49.5^\circ$  ( $c=0.22$ , 26°C, メタノール)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1670

化合物40: (2R, 3S, 5E)–6–(4–ジフルオロメチルフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、1–ブromo–4–ジフルオロメチ

ルベンゼン 103 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 63.8 mg (収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.18–2.36 (2H, m), 2.65–2.80 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.87 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.23–6.38 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.63 (1H, t,  $J=56.4$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.38–7.53 (5H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 420 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 41: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–6–(4–N, N–ジメチルアミノスルホンルフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、4-ブロモベンゼンスルホンジメチルアミド 132 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 45.5 mg (収率 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.20–2.38 (2H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 2.69 (6H, s), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.89 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.36–6.44 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.63–6.83 (2H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 477 (M<sup>+</sup>+1)

化合物42 : (2R, 3S, 5E) - 6 - (4-ジフルオロメトキシフェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、1-ブロモ-4-ジフルオロメトキシベンゼン111mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物75.6mg (収率69%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80 (3H, d, J=6.3Hz), 2.13-2.33 (2H, m), 2.65-2.78 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=14.1Hz), 4.84 (1H, s), 4.99 (1H, d, J=14.1Hz), 6.11-6.24 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=15.9Hz), 6.49 (1H, t, J=73.2Hz), 6.63-6.78 (2H, m), 7.05 (2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 436 (M<sup>+</sup>+1)

化合物43 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-ヒドロキシフェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4-ヨードフェノール110mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物58.7mg (収率61%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80 (3H, d, J=5.7

H z), 2.13–2.33 (2H, m), 2.63–2.75 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.73 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.00–6.11 (1H, m), 6.37 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.62–6.85 (2H, m), 6.78 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.36–7.44 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 386 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -41.8^\circ$  ( $c=0.37$ , 25°C, メタノール)

化合物44: (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルテトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール225g (1mmol) および60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) の溶液を室温で1時間攪拌後、ヨウ化メチル0.13ml (2mmol) を加え、100°Cで16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣にヘキサンを加え生じる沈殿を濾取し、表題化合物202mg (収率85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.35 (3H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (TSP): 238 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、5-(4-ブロモフェニル)-2-メチルテトラゾール120mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、



化合物10の場合と同様にして表題化合物65.4mg(収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.18–2.36 (2H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 4.38 (3H, s), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.89 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.25–6.42 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.32–7.58 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.01–8.19 (2H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 452 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -43.8^\circ$  ( $c=1.13$ , 26°C, メタノール)

化合物45: (i) 5-(4-ブロモフェニル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-アミノメチルチアゾール121mg (1.06mmol) およびトリエチルアミン0.28ml (2mmol) の塩化メチレン (5ml) 溶液に、氷冷下、塩化ベンゾイル0.17ml (1.46mmol) を滴下し、同温で1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣にオキシ塩化リン0.5ml (5mmol) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水で中和し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物205mg(収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.94 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=3.9$  Hz)

MS (EI): 277 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)フェニル)-3-メチ

ル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物45 (i) 139mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物58.3mg (収率47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.10-2.34 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 4.63 (2H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.91 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 6.20-6.36 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.62-6.80 (2H, m), 6.88 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 7.20 (1H, s), 7.38-7.45 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 492 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -50.0^\circ$  ( $c=0.40$ , 25°C, メタノール)

化合物46: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物39、78mg (0.19mmol) の無水テトラヒドロフラン (2ml) 溶液に-78°Cにて1Mジイソブチルアルミナムヒドリドヘキサン溶液0.4ml (0.4mmol) を滴下し、-78°Cから-30°Cまで昇温させながら2時間攪拌した。ジエチルエーテル (2ml) で希釈後、水 (0.4ml) で注意深くクエンチし、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ 薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1で展開) にて精製し、表

題化合物 62 mg (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.48 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.14–2.32 (2H, m), 2.68–2.75 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.79 (1H, s), 4.86 (1H, q,  $J=6.4$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.22 (1H, m), 6.44 (1H,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.37–7.44 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 414 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -46.8^\circ$  ( $c=0.37$ , 25°C, メタノール)

化合物 47: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–6–(4–ヒドロキシイミノメチルフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 35、38 mg (0.10 mmol) の無水ピリジン (1 ml) 溶液に室温にてヒドロキシルアミン–塩酸塩 10 mg (0.14 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、5% 硫酸水素カリウム水溶液で 3 度洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 19:1 で展開) にて精製し、表題化合物 34 mg (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.14–2.32 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.22–6.31 (1H, m), 6.42 (1H,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.39–7.48 (1H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.80–9.06 (1H, brs)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 413 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -66.6° (c=0.53, 26°C, メタノール)

化合物48: (2R, 3S, 5E) - 6 - (4-カルバモイルフェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、60mg (0.20mmol)、4-ブロモベンズアミド85mg (0.43mmol)、酢酸パラジウム5mg (0.022mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン13mg (0.043mmol) およびトリエチルアミン0.06ml (0.43mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物64mg (収率76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81 (3H, d, J=5.8Hz), 2.18-2.32 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 4.63 (1H, d, J=13.8Hz), 4.84 (1H, s), 4.99 (1H, d, J=13.8Hz), 6.10-6.40 (3H, m), 6.47 (1H, d, J=15.8Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 7.77 (2H, d, J=8.2Hz), 7.78 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 413 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -44.9° (c=1.80, 25°C, メタノール)

化合物49: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-メトキシイミノメチルフェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物35、35mg (0.09mmol) の無水ピリジン (1ml) 溶液に室温にてメトキシルアミン-塩酸塩11mg (0.13mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、5%硫酸水素カリウム水溶液で3度洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=19:1で展開) に

て精製し、表題化合物 33 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.16–2.32 (2H, m), 2.69–2.78 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.24–6.32 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.35 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38–7.45 (1H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.03 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 427 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -68.6^\circ$  ( $c=1.52$ , 25°C, メタノール)

化合物 50: (2R, 3S, 5E)–6–(4–アミノフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、4–ブロモアニリン 86 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2–メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 50 mg (収率 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.10–2.25 (2H, m), 2.64–2.74 (1H, m), 3.50–3.80 (2H, brs), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.73 (1H, s), 4.96 (1H, dd,  $J=1.1$  and 13.9 Hz), 5.97–6.05 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.62 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.66–6.76 (2H, m), 7.17 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38–7.44 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 385 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -76.0^\circ$  ( $c=0.90$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 51: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-フルオロメトキシイミノメチルフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物 47、20 mg ( $0.049\text{ mmol}$ ) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に室温にて炭酸カリウム 10 mg ( $0.07\text{ mmol}$ ) および過剰量のプロモフルオロメタンを加え、同温で 2 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水で 3 度洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 30 : 1 で展開) にて精製し、表題化合物 5.8 mg (収率 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.18-2.32 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.76 (2H, d,  $J=56.1\text{ Hz}$ ), 6.28-6.36 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.68-6.78 (2H, m), 7.36-7.46 (3H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.21 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 445 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物 52: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg ( $0.25\text{ mmol}$ )、3-ブロモフェニルトリフルオリド 0.06 ml ( $0.38\text{ mmol}$ )、酢酸パラジウム 6 mg ( $0.03\text{ mmol}$ )、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg ( $0.05\text{ mmol}$ ) およびトリエチルアミン 0.07 ml ( $0.5\text{ mmol}$ ) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 42 mg (収率 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.18–2.35 (2H, m), 2.72–2.80 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.86 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.27–6.35 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.38–7.52 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 438 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -47.6^\circ$  ( $c=0.85$ , 25°C, メタノール)

化合物53: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–6–(2–トリフルオロメチルフェニル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、2–ブロモフェニルトリフルオリド0.12 ml (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物42 mg (収率38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.18–2.32 (2H, m), 2.72–2.80 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 4.86 (1H, s), 5.01 (1H, dd,  $J=1.2$  and 13.6 Hz), 6.16–6.25 (1H, m), 6.67–6.75 (3H, m), 7.27–7.37 (2H, m), 7.39–7.52 (2H, m), 7.60 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 438 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -35.0^\circ$  ( $c=0.93$ , 25°C, メタノール)

化合物54: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–

6-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、1-ブロモ-2-フルオロベンゼン0.08ml (0.75mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.11ml (0.75mmol)を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物58mg (収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.18-2.32 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, dd,  $J=1.2$  and 13.9 Hz), 6.27-6.35 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.58-6.67 (2H, m), 6.99-7.48 (5H, m), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s) MS (FAB $^+$ ): 388 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -50.8^\circ$  ( $c=1.17$ , 28°C, メタノール)

化合物55: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-メチルスルファニルチオカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物36、48mg (0.12mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.02ml (0.14mmol)、二硫化炭素0.02ml (0.34mmol)およびヨウ化メチル0.01ml (0.16mmol)を順次加え、同温で1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=8:4:1で展開)にて精製し、表題化合物43mg (収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.15-2.28 (2H, m), 2.63-2.76 (1H, m),



2. 65 (3H, s), 4. 57-4. 63 (2H, m), 4. 80 (1H, s), 4. 88 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 4. 97 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6. 19-6. 28 (1H, m), 6. 43 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6. 67-6. 77 (2H, m), 7. 25 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 34 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 37-7. 45 (1H, m), 7. 75 (1H, s), 7. 82 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 489 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -55.1^\circ$  ( $c=1.18$ , 25°C, メタノール)

化合物56: (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、5-ブロモ-2-フルオロピリジン0.06ml (0.58mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol)を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物58mg (収率60%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.18-2.32 (2H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.20-6.38 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.68-6.79 (2H, m), 6.88 (1H, dd,  $J=2.9$  and  $8.5$  Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=1.9$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 389 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -56.7^\circ$  ( $c=1.56$ , 25°C, メタノール)

化合物57: (2R, 3S, 5E)-6-(4-N, N-ジエチルアミノフェ

ニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、1-ブロモ-4-N,N-ジエチルアミノベンゼン114mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物8.6mg (収率8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.15 (6H, t,  $J=6.9$  Hz), 2.11-2.28 (2H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 3.35 (4H, q,  $J=6.9$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.70 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.93-6.03 (1H, m), 6.35 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.62 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.65-6.78 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37-7.45 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, s)  
MS (TSP): 441 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物58: (i) 1-ヨード-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

4-ヨードフェノール330mg (1.5mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(3ml) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロエチルヨード105mg (0.5mmol) および炭酸カリウム346mg (2.5mmol) を加え、100°Cで18時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、1N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.32 (2H, q,  $J=8.0$  Hz), 6.72 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)  
MS (EI): 302 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-  
メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6-(4-(2,  
2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88mg (0.3mmol)、化合物58 (i) 181mg (0.6mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.08ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物43mg (収率31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.14-2.29 (2H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 4.34 (2H, q,  $J=8.2$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.79 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.08-6.16 (1H, m), 6.39 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 6.88 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 468 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物59: (i) 1-フルオロメトキシ-4-ヨードベンゼン

4-ヨードフェノール220mg (1mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml) 溶液に氷冷下、過剰量のブロモフルオロメタンおよび60%水素化ナトリウム60mg (1.5mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、1N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.68 (2H, d,  $J=54.3$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (EI) : 252 (M<sup>+</sup>)

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-フルオロメトキシフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88mg (0.3mmol)、化合物59 (i) 151mg (0.6mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.08ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物58mg (収率46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.80 (3H, d, J=6.1Hz), 2.15-2.30 (2H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=14.7Hz), 4.79 (1H, s), 4.98 (1H, d, J=14.7Hz), 5.70 (2H, d, J=54.8Hz), 6.10-6.17 (1H, m), 6.40 (1H, d, J=15.8Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37-7.45 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 418 (M<sup>+</sup>+1)

化合物60: (i) 1-ブロモ-4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルチオ)ベンゼン

4-ブロモベンゼンチオール189mg (1mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml) 溶液に、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルヨード0.25ml (2mmol) および炭酸カリウム207mg (1.5mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、1N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.40 (2H, t, J=16.

0 Hz), 5.91 (1H, tt,  $J=3.0$  and  $53.6$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)  
 MS (EI) : 302 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルチオ)フェニル) - 1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88mg (0.3mmol)、化合物60(i) 182mg (0.6mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.08ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物53mg (収率35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.17-2.29 (2H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 3.40 (2H, t,  $J=15.8$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 5.92 (1H, tt,  $J=3.4$  and  $53.6$  Hz), 6.20-6.29 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.29-7.45 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 516 ( $M^++1$ )

化合物61: (i) 1-ブromo-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ)ベンゼン

4-ブromoベンゼンチオール189mg (1mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロエチルヨード0.12ml (1.2mmol) および炭酸カリウム207mg (1.2mmol) を加え、室温にて18時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、1N

塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.41 (2H, q,  $J=9.6$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (EI): 270 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) - 6 - (4 - (2,  
2, 2-トリフルオロエチルチオ) フェニル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、88 mg (0.3 mmol)、化合物61 (i) 163 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物51 mg (収率35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.18-2.30 (2H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.41 (2H, q,  $J=9.7$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.22-6.29 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.38-7.45 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 484 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物62: (i) 1-ブromo-4-フルオロメチルチオベンゼン

4-ブromoベンゼンチオール189 mg (1 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(3 ml) 溶液に氷冷下、過剰量のブromoフルオロメタンおよび60%水素化ナトリウム60 mg (1.5 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、1 N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.70 (2H, d,  $J=52.6\text{ Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

MS (EI): 222 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-フルオロメトキシフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88 mg (0.3 mmol)、化合物62 (i) 133 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物42 mg (収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 2.18-2.30 (2H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 4.82 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 5.76 (2H, d,  $J=52.8\text{ Hz}$ ), 6.21-6.29 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 6.67-6.77 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 434 ( $\text{M}^++1$ )

化合物63: (i) 5-ブロモ-1-メチルインドール

5-ブロモインドール588 mg (3 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(3 ml) 溶液に氷冷下、ヨウ化メチル0.37 ml (6 mmol) および60%水素化ナトリウム144 mg (3.6 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和重曹水、1 N塩酸および飽和食塩水で順

次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J=1.9$  and  $8.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(1-メチルインドール-5-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88 mg (0.3 mmol)、化合物63 (i) 126 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物57 mg (収率45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 2.20-2.33 (2H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.65 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 4.74 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 6.12-6.21 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.67-6.77 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.23-7.31 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 423 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物64: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4-(エトキシカルボニルメトキシ)フェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール



化合物43、15 mg (0.04 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に炭酸カリウム7 mg (0.05 mmol) およびブromo酢酸エチル5  $\mu$ l (0.05 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。水を加え反応を終了させた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 50 : 1 で展開) にて精製し、表題化合物14 mg (収率74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.79 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.30 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.16–2.29 (2H, m), 2.68–2.74 (1H, m), 4.27 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.61 (2H, s), 4.62 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 4.77 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 6.05–6.14 (1H, m), 6.38 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 6.85 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.36–7.45 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 472 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物65 : (i) 4-(4-ブromoフェニル) モルホリン

1-ブromo-4-フルオロベンゼン880 g (5 mmol) およびモルホリン425 mg (5 mmol) の混合物を150°Cで16時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈後、1N塩酸および5%重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 で溶出) にて精製し、表題化合物476 mg (収率40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.12 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.85 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 9.3$  Hz)

MS (EI) : 241 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 6 - (4-モルホリノフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾ  
ール - 1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物65 (i) 121mg  
 (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-  
 メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチル  
 アミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして  
 表題化合物44.9mg (収率40%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.79 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.20-2.38 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 3.08 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.83 (4H, t, J=4.8 Hz), 4.62 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.76 (1H, s), 4.98 (1H, d, J=14.1 Hz), 6.00-6.17 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.65-6.81 (2H, m), 6.86 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 455 (M<sup>+</sup>+1)

化合物66: (i) 1 - (4-ブロモフェニル) - 1H-イミダゾール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン880mg (5mmol)、60%水素化  
 ナトリウム400mg (10mmol) およびイミダゾール340mg (5mmol) のN,N-ジメチルスルホキシド(5ml) 溶液を140℃で16時間攪  
 拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣にヘキサンを加え生じた沈殿を濾取し、  
 表題化合物882mg (収率80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.18-7.36 (4H, m), 7.56-7.66 (2H, m), 7.84 (1H, s)

MS (EI) : 221 ( $M^+$ )

(i i) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (1H-イミダゾール-1-イル) フェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物66 (i) 111mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物70.4mg (収率64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10-2.34 (2H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.90 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.20-6.36 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.62-6.80 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.33 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 436 ( $M^++1$ )

化合物67: (i) 1 - (4-ブロモフェニル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン880mg (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) および1H-1, 2, 4-トリアゾール340mg (5mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして表題化合物447mg (収率31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.58 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.22 (2H, s)

MS (EI) : 222 ( $H^+$ )

(i i) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) - 6 - (4 - (1  
H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) フェニル) - 5 - ヘキセン - 2 - オ  
ール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物67 (i) 111mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物62.3mg (収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.10-2.34 (2H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.87 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.22-6.37 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63-6.80 (2H, m), 7.40-7.52 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.54 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 437 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物68: (i) 1 - (4-ブロモフェニル) - 1H-テトラゾール

4-ブロモアニリン2.25g (13.1mmol)、アジ化ナトリウム1g (15.3mmol) およびオルトギ酸トリメチル6.4ml (58.5mmol) の酢酸(10ml) 溶液を90℃で4時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣に5%重曹水を加え生じる沈殿を濾取した。これをジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して、表題化合物2.77g (収率95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.63 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 9.02 (1H, s)

MS (EI): 223 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-  
メチル-6-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-(1H-  
-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物68 (i) 111mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物73.4mg (収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10-2.34 (2H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.89 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.28-6.40 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=17.1$  Hz), 6.62-6.80 (2H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.99 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 438 ( $\text{M}^++1$ )

化合物69: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール (A) および1-(4-ブロモフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール (B)

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン880mg (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) および1H-1, 2, 3-トリアゾール340mg (5mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして表題化合物 (A) 233mg (収率21%) および表題化合物 (B) 511mg (収率46%) を得た。

化合物 (A):  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.55-7.73 (2H, m), 7.77-7.88 (2H, m), 7.88-8.08 (2H,

m)

MS (EI) : 222 ( $H^+$ )

化合物 (B) :  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.60–7.76 (4H, m), 7.80–7.96 (1H, m), 7.96–8.08 (1H, m)

MS (EI) : 222 ( $H^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–2–(2,4-ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1,2,4-トリアゾール–1–イル)–6–(4–(2H–1,2,3-トリアゾール–2–イル)フェニル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物69 (i) (A) 111 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物80.4 mg (収率74%) を得た。

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.83 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.22–6.37 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.30–7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.81 (2H, s), 7.87 (1H, s), 8.02 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (FAB $^+$ ) : 437 ( $M^++1$ )

化合物70 : (2R, 3S, 5E)–2–(2,4-ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1,2,4-トリアゾール–1–イル)–6–(4–(1H–1,2,3-トリアゾール–1–イル)フェニル)–5–ヘキセン–2

ーオール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 69 (i) (B) 111 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 67.1 mg (収率 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.86 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.22–6.39 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.98 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 437 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物 71: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン 880 mg (5 mmol)、60%水素化ナトリウム 400 mg (10 mmol) およびピロール 335 mg (5 mmol) を用い、化合物 66 (i) と同様にして表題化合物 439 mg (収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.35 (2H, s), 7.04 (2H, s), 7.27 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=9.0$  Hz),

MS (EI): 220 ( $\text{H}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物71(i) 111mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol)およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol)を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物52.3mg (収率48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.16–6.28 (1H, m), 6.34 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.07 (2H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.40–7.48 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 435 ( $\text{M}^++1$ )

化合物72: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール

1-ブロモ-4-フルオロベンゼン880mg (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol)およびピラゾール339mg (5mmol)を用い、化合物64(i)と同様にして表題化合物663mg (収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.47 (1H, s), 7.56–7.62 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (EI): 221 ( $\text{H}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物72(i) 111mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2



ーメチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 41.8 mg (収率 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.21–6.28 (1H, m), 6.43–6.49 (2H, m), 6.63–6.78 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=2.7$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 436 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 73: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–(1, 1, 2, 2–テトラフルオロエトキシ)フェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、1–ブロモ–4–(1, 1, 2, 2–テトラフルオロエトキシ)ベンゼン 136 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 83.8 mg (収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.99 (1H, tt,  $J=3.0$  and 53.1 Hz), 6.14–6.25 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.14 (2H, d,  $J$

= 8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.35–7.44 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 486 (M<sup>+</sup>+1)

化合物 74: (2R, 3S, 5E)–6–(4–*t*–ブチルフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、1–ブロモ–4–*t*–ブチルベンゼン150 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物71.8 mg (収率67%)を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.79 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.31 (9H, s), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.81 (1H, s), 4.98 (1H, d, J = 13.8 Hz), 6.13–6.22 (1H, m), 6.42 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.37–7.48 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 426 (M<sup>+</sup>+1)

化合物 75: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–ピペリジノスルホニルフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、1–(4–ブロモベンゼンスルホニル)ピペリジン152 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化

化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 52.8 mg (収率 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.40–1.52 (2H, m), 1.55–1.76 (3H, m), 1.81–1.99 (2H, m), 2.20–2.38 (2H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 2.95–3.06 (3H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.99 (1H, s), 5.05 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.36–6.44 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.63–6.83 (2H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 517 ( $M^++1$ )

化合物 76: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–ピロリジノスルホニルフェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、1–(4–ブロモベンゼンスルホニル)ピロリジン 145 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 90.3 mg (収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.68–1.82 (4H, m), 2.20–2.38 (2H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 3.18–3.36 (4H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.87 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.36–6.44 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63–6.83 (2H, m), 7.33–7.46 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 503 ( $M^++1$ )

化合物 77 : (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - アゼチジノスルホニルフェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、1 - (4 - ブロモベンゼンスルホニル) アゼチジン 138 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 89.8 mg (収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.08 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.20-2.38 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 3.78 (4H, t,  $J=7.5$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.88 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.38-6.47 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.65-6.81 (2H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 489 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物 78 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 6 - (4 - モルホリノスルホニルフェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、1 - (4 - ブロモベンゼンスルホニル) モルホリン 153 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 77.1 mg (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.4$

H z), 2.20–2.38 (2 H, m), 2.68–2.80 (1 H, m), 3.00 (4 H, t,  $J=4.7$  Hz), 3.74 (4 H, t,  $J=4.7$  Hz), 4.61 (1 H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.88 (1 H, s), 5.01 (1 H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.38–6.47 (1 H, m), 6.50 (1 H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.65–6.81 (2 H, m), 7.39–7.48 (1 H, m), 7.49 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.68 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.78 (1 H, s), 7.88 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 519 ( $M^+ + 1$ )

化合物79: (i) 5-ブロモ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)ピリジン

2-アミノ-5-ブロモピリジン1.82 g (10.5 mmol)、アジ化ナトリウム0.8 g (12.2 mmol) およびオルトギ酸トリメチル5.12 ml (4.64 mmol) を用い、化合物68 (i) と同様にして表題化合物2.12 g (収率90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.13 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.62 (1 H, s), 9.51 (1 H, s)

MS (EI) : 224 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(6-(1H-テトラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物79 (i) 112 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして

表題化合物 34. 1 mg (収率 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.21–2.38 (2H, m), 2.76–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.93 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.38–6.46 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 6.66–6.80 (2H, m), 7.40–7.46 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.47 (1H, s), 9.51 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 439 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 80: (i) 5-ブロモ-2-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン

5-ブロモ-2-フルオロピリジン 880 mg (5 mmol)、60%水素化ナトリウム 400 mg (10 mmol) およびピラゾール 339 mg (5 mmol) を用い、化合物 66 (i) と同様にして、表題化合物 902 mg (収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.47 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.90 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J=2.7$  Hz)

MS (EI): 222 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 80 (i) 112 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして

表題化合物 5 1.5 mg (収率 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.21–2.38 (2H, m), 2.76–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.87 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.23–6.36 (1H, m), 6.40–6.58 (2H, m), 6.66–6.80 (2H, m), 7.40–7.46 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.55 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 437 ( $M^+ + 1$ )

化合物 81: (i) 6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-アミノ-5-ブロモピリジン 1.82 g (10.5 mmol) および 40% クロロアセトアルデヒド 10 ml (83 mmol) の 1-ブタノール (30 ml) の溶液を 110°C で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、5% 重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣にエーテルを加え生じる沈殿を濾取し、表題化合物 1.76 g (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.22 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.56 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.29 (1H, s)

MS (EI): 195 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4-ジフルオロフェニル)–6–(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン–6-イル)–3-メチル–1–(1H–1, 2, 4-トリアゾール–1-イル)–5-ヘキセン–2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 81 (i) 97.5 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチル

アミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 14.5 mg (収率 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.89 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.18–6.26 (1H, m), 6.36 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.31 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.38–7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.98 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 410 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 82: (i) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブロモ-2-フルオロアニリン 2.49 g (13.1 mmol)、アジ化ナトリウム 1 g (15.3 mmol) およびオルトギ酸トリメチル 6.4 ml (58.5 mmol) を用い、化合物 68 (i) と同様にして表題化合物 1.87 g (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.55 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.82–7.90 (1H, m), 9.09 (1H, s)

MS (EI): 241 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 82 (i) 120 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2



ーメチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 77.6 mg (収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.28–6.40 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=16.8$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.25–7.38 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.80–7.89 (1H, m), 7.90 (1H, s), 9.10 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 456 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物 83: (i) 1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブロモ-3-フルオロアニリン 2.0 g (9.05 mmol)、アジ化ナトリウム 0.8 g (12.2 mmol) およびオルトギ酸トリメチル 5.12 ml (46.8 mmol) を用い、化合物 68 (i) と同様にして表題化合物 2.31 g (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.47 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.78–7.83 (1H, m), 9.05 (1H, s)

MS (EI): 241 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(2-フルオロ-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 83 (i) 120 mg

(0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物19.6 mg (収率17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.12–2.38 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 4.90 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 6.28–6.40 (1H, m), 6.61 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.28–7.56 (3H, m), 7.60–7.68 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.99 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 456 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物84: (i) 1-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブロモ-2,6-ジフルオロアニリン2.17 g (10.4 mmol)、アジ化ナトリウム800 g (12.3 mmol) およびオルトギ酸トリメチル5.12 ml (46.8 mmol) を用い、化合物68(i)と同様にして表題化合物2.12 g (収率79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.96–7.04 (2H, m), 9.05 (1H, s)

MS (EI): 259 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3,5-ジフルオロ-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物84(i) 98.5 mg (0.38 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス

(2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 26.1 mg (収率 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.20–2.36 (2H, m), 2.65–2.81 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.90 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.38–6.43 (2H, m), 6.62–6.80 (2H, m), 7.08–7.20 (2H, m), 7.38–7.46 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.86 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 474 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 85: (i) 1-(4-ブロモ-2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブロモ-2-トリフルオロメチルアニリン 1.0 g (4.17 mmol)、アジ化ナトリウム 400 mg (6.15 mmol) およびオルトギ酸トリメチル 2.0 ml (18.2 mmol) を用い、化合物 68 (i) と同様にして表題化合物 275 mg (収率 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.56 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.84 (1H, s)

MS (EI): 291 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 85 (i) 79.6 mg (0.28 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス

(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物51.3mg (収率41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.23–2.38 (2H, m), 2.78–2.84 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.94 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.42–6.58 (2H, m), 6.62–6.80 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.93 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 506 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物86: (i) 1-(4-ブロモ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブロモ-3-トリフルオロメチルアニリン1.0g (4.17mmol)、アジ化ナトリウム400g (6.15mmol) およびオルトギ酸トリメチル2.0ml (18.2mmol) を用い、化合物68(i)と同様にして表題化合物887mg (収率73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.53 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s)

MS (EI): 291 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物86(i) 92.9mg

(0.32 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 20.2 mg (収率 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.25–2.40 (2H, m), 2.76–2.84 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.93 (1H, s), 5.04 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.21–6.30 (1H, m), 6.60–6.85 (3H, m), 7.37–7.52 (1H, m), 7.67–7.83 (3H, m), 7.88 (1H, s), 7.97 (1H, s), 9.04 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 506 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物 87: (i) 1-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブロモ-2-クロロアニリン 1.35 g (6.52 mmol)、アジ化ナトリウム 0.5 g (7.65 mmol) およびオルトギ酸トリメチル 3.2 ml (29.2 mmol) を用い、化合物 68 (i) と同様にして表題化合物 1.60 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.83 (1H, s), 9.03 (1H, s)

MS (EI): 259 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 87 (i) 130 mg

(0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物55.9 mg (収率48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.12–2.39 (2H, m), 2.72–2.83 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.38–6.52 (2H, m), 6.65–6.78 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, s), 9.02 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 472 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物88: (i) 1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブロモ-3-クロロアニリン1.35 g (6.52 mmol)、アジ化ナトリウム0.5 g (7.65 mmol) およびオルトギ酸トリメチル3.2 ml (29.2 mmol) を用い、化合物68(i)と同様にして表題化合物1.61 g (収率95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.53 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s)

MS (EI): 259 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(2-クロロ-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 88 (i) 130 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 26.9 mg (収率 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=9.0$  Hz), 2.20–2.38 (2H, m), 2.72–2.85 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.34–6.74 (2H, m), 6.65–6.80 (2H, m), 7.20–7.40 (2H, m), 7.40–7.48 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.82–7.90 (1H, m), 7.89 (1H, s), 9.01 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 472 ( $M^++1$ )

化合物 89: (i) 1-(4-ブロモ-2-メトキシカルボニルフェニル)-1H-テトラゾール

2-アミノ-5-ブロモ安息香酸メチル 1.5 g (6.52 mmol)、アジ化ナトリウム 0.5 g (7.65 mmol) およびオルトギ酸トリメチル 3.2 ml (29.2 mmol) を用い、化合物 68 (i) と同様にして表題化合物 1.03 g (収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 7.39 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.87 (1H, s)

MS (EI): 283 ( $M^+$ )

(ii) 1-(4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)-1H-テトラゾール

化合物 89 (i) 1 g (3.53 mmol) を飽和アンモニア・メタノール溶液 20 ml に溶解し、封管中 90°C で 3 日間攪拌した。溶媒を留去後、水洗し、減圧下乾燥して表題化合物 935 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 9.06 (1H, s)

MS (EI): 268 ( $\text{M}^+$ )

(iii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (3-カルバモイル-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、146 mg (0.5 mmol)、化合物89 (ii) 270 mg (1 mmol)、酢酸パラジウム12 mg (0.06 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン30 mg (0.10 mmol) およびトリエチルアミン0.14 ml (1 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物99.6 mg (収率42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.20-2.38 (2H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.91 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 6.38-6.46 (1H, m), 6.51 (1H,  $J=15.6$  Hz), 6.00-6.18 (2H, m), 6.64-6.78 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.69 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.89 (1H, s), 9.00 (1H, s)  
MS (FAB $^+$ ): 481 ( $\text{M}^++1$ )

化合物90: (2R, 3S, 5E) - 6 - (3-シアノ-4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物89 (iii) 90 mg (0.19 mmol) の塩化メチレン (2 m



1) 溶液に氷冷下、ピリジン0.04 ml (0.5 mmol) および無水トリフルオロ酢酸0.06 ml (0.43 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) にて精製して表題化合物57 mg (収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.23–2.38 (2H, m), 2.77–2.88 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.94 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.42–6.53 (2H, m), 6.66–6.82 (2H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.69–7.83 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.24 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 463 ( $M^++1$ )

化合物91: (i) 1-(4-ブromo-2-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-テトラゾール

4-ブromo-2-トリフルオロメトキシアニリン3.35 g (13 mmol)、アジ化ナトリウム1 g (15.3 mmol) およびオルトギ酸トリメチル5.12 ml (4.64 mmol) を用い、化合物68 (i) と同様にして表題化合物2.38 g (収率60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 9.01 (1H, s)

MS (EI): 307 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)-3-トリフルオロメトキシフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘ

キセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物91 (i) 115mg (0.37mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物72.3mg (収率55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.21–2.38 (2H, m), 2.76–2.82 (1H, m), 4.59 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4.93 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 6.38–6.46 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.66–6.80 (2H, m), 7.38–7.54 (3H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.00 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 522 ( $M^++1$ )

化合物92: (i) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール

1-ブロモ-3,4-ジフロロベンゼン965mg (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) およびイミダゾール340mg (5mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして、表題化合物341mg (収率29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.18–7.36 (3H, m), 7.44–7.52 (1H, m), 7.52–7.60 (1H, m), 7.83 (1H, s)

MS (EI): 239 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-

オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物92 (i) 120mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物77.6mg (収率68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.57 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 4.91 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 6.20–6.32 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.12–7.34 (5H, m), 7.35–7.45 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 454 ( $M^++1$ )

化合物93: (i) 1-(4-ブロモ-2-シアノフェニル)-1H-イミダゾール

5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル1.00g (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) およびイミダゾール340mg (5mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして、表題化合物667mg (収率54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28–7.36 (3H, m), 7.83–7.90 (2H, m), 7.95 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 248 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(3-シアノ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物93 (i) 120mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物44.1mg (収率38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 4.95 (1H, s), 5.04 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 6.20–6.32 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.35–7.45 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 471 ( $\text{M}^++1$ )

化合物94: (i) 1-(4-ブromo-2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール

5-ブromo-2-フルオロベンゾトリフルオリド1.22g (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) およびイミダゾール340mg (5mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして、表題化合物839mg (収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.10 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.28 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.97 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 291 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-トリフルオロメチルフェニル)

－3－メチル－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－5－ヘキ  
セン－2－オール

化合物1、73mg（0.25mmol）、化合物94（i） 145mg（0.5mmol）、酢酸パラジウム6mg（0.03mmol）、トリス（2－メチルフェニル）ホスフィン15mg（0.05mmol）およびトリエチルアミン0.04ml（0.5mmol）を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物46.5mg（収率37%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：0.83（3H，d， $J=6.3\text{ Hz}$ ），2.10－2.34（2H，m），2.70－2.82（1H，m），4.64（1H，d， $J=13.5\text{ Hz}$ ），5.02（1H，s），5.02（1H，d， $J=13.5\text{ Hz}$ ），6.36－6.45（1H，m），6.52（1H，d， $J=15.9\text{ Hz}$ ），6.62－6.80（2H，m），7.10（1H，s），7.18（1H，s），7.33（1H，d， $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.35－7.45（1H，m），7.61（2H，s），7.76（1H，d， $J=8.2\text{ Hz}$ ），7.79（1H，s），7.90（1H，s）

MS（FAB<sup>+</sup>）：504（M<sup>+</sup>+1）

化合物95：（i）1－（4－ブromo－3－トリフルオロメチルフェニル）－  
1H－イミダゾール

2－ブromo－5－フルオロベンゾトリフルオリド1.22g（5mmol）、60%水素化ナトリウム400mg（10mmol）およびイミダゾール340mg（5mmol）を用い、化合物66（i）と同様にして、表題化合物775mg（収率53%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：7.26（1H，s），7.30（1H，s），7.45（1H，d， $J=8.4\text{ Hz}$ ），7.72（1H，s），7.85（1H，d， $J=8.4\text{ Hz}$ ），7.88（1H，s）

MS（FAB<sup>+</sup>）：291（M<sup>+</sup>+1）

（ii）（2R，3S，5E）－2－（2，4－ジフルオロフェニル）－6－

(4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-トリフルオロメチルフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物95 (i) 145mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物28.0mg (収率22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.10-2.34 (2H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.91 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.20-6.37 (1H, m), 6.65-6.83 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.35-7.59 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 504 ( $\text{M}^++1$ )

化合物96: (i) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール(A) および 1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール(B)

1-ブロモ-3, 4-ジフルオロベンゼン970mg (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) およびピラゾール339mg (5mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして、表題化合物(A) 575mg (収率48%) および表題化合物(B) 133mg (収率11%) を得た。

化合物A:  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.47 (1H, s), 7.00-7.14 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.06-8.19 (1H, m)

MS (EI): 239 ( $\text{H}^+$ )

化合物B:  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.49 (1H, s),

7.31-7.43 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.00 (1H, s)

MS (EI) : 239 (H<sup>+</sup>)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物96(i)(A) 119mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物55.6mg (収率49%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.10-2.34 (2H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.20-6.32 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=18.3$  Hz), 6.48 (1H, s), 6.63-6.78 (2H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.88-7.95 (1H, m), 8.01 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 454 (M<sup>++</sup>1)

化合物97: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-フルオロ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物96(i)(B) 119mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス

(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物23.9mg (収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.20–6.36 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.48 (1H, s), 6.63–6.78 (2H, m), 7.18–7.25 (2H, m), 7.38–7.44 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.80–7.84 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.99 (1H, s)

MS (FAB+) : 454 ( $M+1$ )

化合物98: (i) 1-(3-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール

3-ブロモアニリン1.13g (6.57mmol)、アジ化ナトリウム0.5g (7.65mmol) およびオルトギ酸トリメチル3.2ml (29.3mmol) を用い、化合物68 (i) と同様にして表題化合物1.43g (収率97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.68 (2H, m), 7.91 (1H, t,  $J=2.1$  Hz), 9.00 (1H, s)

MS (EI) : 223 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(3-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物98 (i) 111mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチル



アミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 60.9 mg (収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 4.88 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 6.33–6.44 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.47–7.56 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s), 9.00 (1H, s)  
MS (FAB<sup>+</sup>): 438 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 99: (i) 1-(2-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール

2-ブロモアニリン 1.13 g (6.57 mmol)、アジ化ナトリウム 0.5 g (7.65 mmol) およびオルトギ酸トリメチル 3.2 ml (29.3 mmol) を用い、化合物 68 (i) と同様にして表題化合物 1.35 g (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40–7.60 (3H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.01 (1H, s)  
MS (EI): 223 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 99 (i) 111 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.04 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 16.7 mg (収率 15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.76 (3H, d,  $J=6.6$

H z), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.53 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.87 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.03 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.20–6.35 (1H, m), 6.63–6.80 (2H, m), 7.30–7.50 (3H, m), 7.55 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 438 (M<sup>+</sup>+1)

化合物100: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–6–(2–フルオロ–4–トリフルオロメチルフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4–ブロモ–3–フルオロベンズトリフルオリド121mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.04ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物63.8mg (収率56%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.10–2.34 (2H, m), 2.70–2.82 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.89 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 6.33–6.48 (1H, m), 6.65 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.62–6.80 (2H, m), 7.25–7.59 (4H, m), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 456 (M<sup>+</sup>+1)

化合物101: (2R, 3S, 5E)–6–(4–アミノスルホニル–2, 5–ジフルオロフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド136mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物19.5mg (収率16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.20–2.38 (2H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 4.59 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.90 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.03–5.18 (2H, brs), 6.40–6.51 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.68–6.80 (2H, m), 7.22–7.33 (1H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.49–7.60 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 485 ( $\text{M}^+ + 1$ )

化合物102: (2R, 3S, 5E)–6–(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)–2–(2, 4-ジフルオロフェニル)–3-メチル-1–(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)–5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、4-ブロモ-2-フルオロベンゼンスルホンアミド127mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物80.1mg (収率69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.20–2.38 (2H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.90 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.06–5.24 (2H, brs), 6.20–6.31 (2H, m), 6.68–6.80 (2H, m), 6.98–7.06 (2H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.78–7.82 (1

H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 467 (M<sup>+</sup>+1)

化合物103: (i) 4-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)モルホリン

1-ブromo-3,4-ジフルオロベンゼン 970 g (5 mmol) およびモルホリン 425 mg (5 mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして表題化合物 1.05 g (収率81%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.08 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.86 (4H, t, J=4.7 Hz), 6.85-6.98 (1H, m), 7.00-7.09 (2H, m)

MS (EI): 259 (M<sup>+</sup>)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物103 (i) 130 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物 61.1 mg (収率52%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.80 (3H, d, J=5.4 Hz), 2.20-2.38 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 3.08 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.83 (4H, t, J=4.8 Hz), 4.62 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.81 (1H, s), 4.99 (1H, d, J=14.1 Hz), 6.05-6.18 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.65-6.81 (2H, m), 6.86-7.03 (3H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 473 (M<sup>+</sup>+1)

化合物 104 : (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール 225 g (1 mmol)、60%水素化ナトリウム 80 mg (2 mmol) および 4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド 0.28 ml (2 mmol) を用い、化合物 44 (i) と同様にして表題化合物 71 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.81 (2H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )  
 MS (EI): 398 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 104 (i) 180 mg (0.45 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 71 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 4.85 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.80 (2H, s), 6.27-6.38 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 6.63-6.80 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.38-7.48 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.07 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) : 612 (M<sup>+</sup>+1)

化合物105 : (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール225g (1mmol)、60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) および4-メトキシベンジルブロミド0.28ml (2mmol) を用い化合物44(i)と同様にして表題化合物235mg (収率68%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.80 (3H, s), 5.73 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.7Hz), 7.38 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 8.00 (2H, d, J=8.7Hz)

MS (TSP) : 345 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物105(i) 173mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物72.3mg (収率52%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (3H, d, J=6.3Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.63 (1H, d, J=13.8Hz), 4.82 (1H, s), 5.01 (1H, d, J=13.8Hz), 5.73 (2H, s), 6.22-6.40 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=15.9Hz), 6.63-6.80 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8.7Hz)

z), 7.30–7.49 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.78 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 558 ( $M^++1$ )

化合物106 : (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール225g (1mmol)、60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) およびヨウ化2,2,2-トリフルオロエチルヨージド0.49ml (5mmol) を用い化合物44(i)と同様にして表題化合物182mg (収率59%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.27 (2H, q,  $J=7.8$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)

MS (TSP) : 306 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物106(i) 150mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物79.1mg (収率61%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.18–2.36 (2H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.63 (2H, q,  $J=7.8$  Hz), 6.

2.8–6.42 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.38–7.50 (1H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.10 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 520 ( $M^++1$ )

化合物107: (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール 225 g (1 mmol)、60%水素化ナトリウム 80 mg (2 mmol) およびヨウ化2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルヨード 0.61 ml (5 mmol) を用い化合物44 (i) と同様にして表題化合物191 mg (収率57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.23 (2H, t,  $J=12.9$  Hz), 6.02 (1H, tt,  $J=3.0$  and  $53.1$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (TSP) : 338 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物107 (i) 169 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物75.7 mg (収率55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.18–2.36 (2H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00



(1 H, d,  $J = 13.8 \text{ Hz}$ ), 5.23 (2 H, t,  $J = 12.9 \text{ Hz}$ ), 6.03 (1 H, tt,  $J = 3.0$  and  $53.1 \text{ Hz}$ ), 6.30–6.42 (1 H, m), 6.44 (1 H, d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ ), 6.63–6.80 (2 H, m), 7.38–7.50 (1 H, m), 7.48 (2 H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.78 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 8.10 (2 H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 552 ( $M^+ + 1$ )

化合物 108: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-5 (1 H, 4 H) -テトラゾロン

4-ブロモフェニルイソシアネート 3.96 g (20 mmol) およびアジドトリメチルシラン 5.3 ml (40 mmol) の混合物を 110°C で 24 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、メタノールで希釈し、得られる沈殿物を濾取した。これをメタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物 3.84 g (収率 80%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.77 (2 H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.84 (2 H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 241 ( $M^+ + 1$ )

(ii) 1-(4-ブロモフェニル)-4-メチル-5 (1 H, 4 H) -テトラゾロン

化合物 108 (i) 200 mg (0.83 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に炭酸カリウム 688 mg (4.98 mmol) およびヨードメタン 0.26 ml (4.18 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物 197 mg (収率 93%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.71 (3 H, s), 7.63 (2 H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.88 (2 H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) : 255 (M<sup>+</sup>+1)

(iii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 6 - (4 - (4 - メチル - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン - 1 - イ  
ル) フェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 -  
キセン - 2 - オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物108 (ii) 127mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物52mg (収率45%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (3H, d, J=6.1Hz), 2.18-2.33 (2H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.63 (1H, d, J=13.9Hz), 4.85 (1H, s), 5.00 (1H, d, J=13.9Hz), 6.24-6.32 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=15.8Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.6Hz), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 468 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -59.8° (c=1.04, 23°C, メタノール)

化合物109: (i) 1 - (4-ブロモフェニル) - 4-エチル - 5 (1H,  
4H) - テトラゾロン

化合物109 (i) 120mg (0.5mmol)、炭酸カリウム415mg (3mmol) およびヨードエタン0.26ml (2.5mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物125mg (収率93%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51 (3H, t, J=7.3

H z), 4.09 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.7 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 269 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(4-エチル-5-(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、113.5 mg (0.39 mmol)、化合物109 (i) 125 mg (0.46 mmol)、酢酸パラジウム9 mg (0.04 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン24 mg (0.08 mmol) およびトリエチルアミン0.11 ml (0.79 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物99 mg (収率53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (3H, d, J=5.9 Hz), 1.50 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.18-2.33 (2H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 4.09 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.63 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.83 (1H, s), 5.01 (1H, d, J=13.9 Hz), 6.24-6.34 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.39-7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.8 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 482 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -62.6° (c=0.82, 25°C, メタノール)

化合物110: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-プロピル-5-(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、炭酸カリウム415 mg (3 mmol) および1-ヨードプロパン0.24 ml (2.5 mmol) を

用い、化合物108(ii)と同様にして表題化合物137mg(収率97%)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.85–1.97 (2H, m), 3.99 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (EI): 282 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–(4–プロピル–5(1H, 4H)–テトラゾロン–1–イル)フェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、118mg(0.40mmol)、化合物110(i) 137mg(0.48mmol)、酢酸パラジウム9mg(0.04mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン25mg(0.08mmol)およびトリエチルアミン0.12ml(0.86mmol)を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物101mg(収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.88–1.98 (2H, m), 2.18–2.33 (2H, m), 2.72–2.77 (1H, m), 3.99 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.24–6.34 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 496 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -61.0^\circ$  ( $c=0.70$ , 26°C, メタノール)

化合物 111 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-イソプロピル-5  
(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、炭酸カリウム 415 mg (3 mmol) および 2-ヨードプロパン 0.25 ml (2.5 mmol) を用い、化合物 108 (ii) と同様にして表題化合物 104 mg (収率 74%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.52–4.63 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 283 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-  
(4-(4-イソプロピル-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェ  
ニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5  
-ヘキセン-2-オール

化合物 1、90 mg (0.31 mmol)、化合物 111 (i) 104 mg (0.37 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 19 mg (0.06 mmol) および トリエチルアミン 0.09 ml (0.65 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 40 mg (収率 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.55 (6H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.18–2.33 (2H, m), 2.72–2.77 (1H, m), 4.52–4.63 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.24–6.33 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 496 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -59.4^\circ$  ( $c=0.40$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 112 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-ブチル-5 (1H, 4H) -テトラゾロン

化合物 108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、炭酸カリウム 415 mg (3 mmol) および 1-ヨードブタン 0.29 ml (2.5 mmol) を用い、化合物 108 (ii) と同様にして表題化合物 140 mg (収率 94%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.37–1.47 (2H, m), 1.83–1.91 (2H, m), 4.03 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.89 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (EI): 296 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) -6-(4-(4-ブチル-5 (1H, 4H) -テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、115 mg (0.39 mmol)、化合物 112 (i) 140 mg (0.47 mmol)、酢酸パラジウム 9 mg (0.04 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 24 mg (0.08 mmol) およびトリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 62 mg (収率 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J=7, 4$  Hz), 1.38–1.48 (2H, m), 1.83–1.92 (2H, m), 2.18–2.33 (2H, m), 2.72–2.77 (1H, m), 4.03 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.24–6.33 (1H, m), 6.47 (1H,

d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 510 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -51.2^\circ$  ( $c=1.42$ , 26°C, メタノール)

化合物 113: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-s-ブチル-5 (1H, 4H) -テトラゾロン

化合物 108 (i) 150mg (0.62mmol)、炭酸カリウム 516mg (3.73mmol) および 2-ヨードブタン 0.36ml (3.13mmol) を用い、化合物 108 (ii) と同様にして表題化合物 140mg (収率 76%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.53 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.80–2.06 (2H, m), 4.29–4.38 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.90 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 297 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) -6-(4-(4-s-ブチル-5 (1H, 4H) -テトラゾロン-1-イル) フェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、132mg (0.45mmol)、化合物 113 (i) 140mg (0.47mmol)、酢酸パラジウム 10mg (0.04mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 28mg (0.09mmol) および トリエチルアミン 0.13ml (0.93mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 41mg (収率 18%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.52 (3H, d,  $J=6.$

8 Hz), 1.80–2.05 (2H, m), 2.18–2.33 (2H, m), 2.72–2.77 (1H, m), 4.29–4.38 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.24–6.33 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.91 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 510 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -56.0^\circ$  ( $c=0.49$ , 26°C, メタノール)

化合物 114: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-シクロペンチル-5 (1H, 4H)-テトラゾロン

60%水素化ナトリウム30mg (0.75mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に化合物108 (i) 120mg (0.5mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を加え、室温で30分間攪拌した。この溶液に室温にてシクロペンチルブロミド0.24ml (2.24mmol) を加え、60°Cで12時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1で溶出) にて精製し、表題化合物106mg (収率69%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.68–2.21 (8H, m), 4.66–4.73 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.88 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 309 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-シクロペンチル-5 (1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール



化合物1、89mg (0.30mmol)、化合物114 (i) 98mg (0.32mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン19mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.65mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物71mg (収率45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.67–2.31 (10H, m), 2.72–2.77 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.66–4.73 (1H, m), 4.83 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.24–6.33 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.48 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 522 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -54.9^\circ$  ( $c=0.48$ , 26°C, メタノール)

化合物115: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 400mg (1.66mmol)、60%水素化ナトリウム100mg (2.5mmol) および4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド0.4ml (2.5mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物570mg (収率83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.18 (2H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (EI): 414 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(4

— (4-トリフルオロメトキシベンジル) — 5 (1H, 4H) — テトラゾロン — 1-イル) フェニル) — 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物115 (i) 207mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物90mg (収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.19–2.32 (2H, m), 2.72–2.81 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.19 (2H, s), 6.25–6.34 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.69–6.79 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.41–7.56 (5H, m), 7.79 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.89 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 628 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -34.6^\circ$  ( $c=1.16$ , 23°C, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1730

化合物116: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5 (1H, 4H) — テトラゾロン

化合物108 (i) 120mg (0.5mmol)、60%水素化ナトリウム40mg (1mmol) および4-トリフルオロメチルベンジルブロミド179mg (0.75mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物141mg (収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.36 (2H, s), 7.64 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.74–7.82 (4H, m), 7.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 399 ( $\text{M}^++1$ )

(i i) (2 R, 3 S, 5 E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 1 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (4  
- (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 5 (1 H, 4 H) - テトラゾロン - 1  
- イル) フェニル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 116 (i) 120 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 57 mg (収率 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3 H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.18–2.32 (2 H, m), 2.71–2.78 (1 H, m), 4.62 (1 H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.84 (1 H, s), 5.00 (1 H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.24 (2 H, s), 6.24–6.33 (1 H, m), 6.46 (1 H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2 H, m), 7.39–7.47 (1 H, m), 7.46 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.66 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.78 (1 H, s), 7.87 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.87 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 612 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 44.4^\circ$  ( $c=0.78$ , 22°C, メタノール)

化合物 117: (i) 1 - (3 - ブロモフェニル) - 5 (1 H, 4 H) - テト  
ラゾロン

3 - ブロモフェニルイソシアネート 990 mg (5 mmol) およびアジドトリメチルシラン 1.33 ml (10 mmol) を用い、化合物 108 (i) と同様にして表題化合物 800 mg (収率 67%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.53 (1 H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.62–7.65 (1 H, m), 7.86–7.90 (1 H, m),

8. 10 (1H, t,  $J=2.1$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 241 ( $M^++1$ )

(i i) 1-(3-ブロモフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5-(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物117 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム30 mg (0.75 mmol) および4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド0.16 ml (1 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物178 mg (収率86%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.18 (2H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.48-7.52 (3H, m), 7.93 (1H, ddd,  $J=1.0, 2.0$  and 8.1 Hz), 8.17 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 415 ( $M^++1$ )

(i i i) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(3-(4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5-(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物117 (i i) 124 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物92 mg (収率59%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.80 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.17-2.32 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.19 (2H, s), 6.28-6.36 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.67-6.78

(2 H, m), 7.23 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.33 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.38–7.45 (2 H, m), 7.50 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.75–7.77 (1 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 7.94 (1 H, t,  $J=1.7$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 628 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -44.4^\circ$  ( $c=0.73$ , 25°C, メタノール)

化合物 118: (i) 1-(2-ブロモフェニル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

2-ブロモフェニルイソシアネート 990 mg (5 mmol) およびアジドトリメチルシラン 1.33 ml (10 mmol) を用いて、化合物 108 (i) と同様にして表題化合物 525 mg (収率 44%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.42–7.55 (3 H, m), 7.80 (1 H, dd,  $J=1.2$  and 8.1 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 241 ( $M^++1$ )

(ii) 1-(2-ブロモフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 118 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 30 mg (0.75 mmol) および 4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド 0.16 ml (1 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 164 mg (収率 79%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.20 (2 H, s), 7.25 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.37–7.52 (5 H, m), 7.76 (1 H, dd,  $J=1.2$  and 7.5 Hz)

MS (EI): 414 ( $M^+$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(2-

(4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロ  
ン-1-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物118(ii) 124mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物42mg (収率27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.75 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.11-2.27 (2H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 4.55 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.96 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.17 (2H, s), 6.19-6.27 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.66-6.77 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.33-7.50 (6H, m), 7.64 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 628 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -19.8^\circ$  ( $c=0.42$ , 26°C, メタノール)

化合物119: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108(i) 120mg (0.5mmol)、60%水素化ナトリウム60mg (1.5mmol) および2-ブロモメチルピリジン臭化水素塩190mg (0.75mmol) を用い、化合物114(i)と同様にして表題化合物115mg (収率70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.35 (2H, s), 7.24-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.72 (1H, dt,  $J=1.6$  and 7.8 Hz), 7.91 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.61 (1H, d,  $J=4.9$  Hz)

MS (EI) : 331 (M<sup>+</sup>)

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 6 - (4 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 5 (1H, 4H) -  
テトラゾロン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール  
- 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物119 (i) 99mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物72mg (収率53%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.18-2.32 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 4.63 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d, J=13.9 Hz), 5.35 (2H, s), 6.24-6.32 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (1H, dt, J=1.8 and 7.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.62 (1H, d, J=4.6 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 545 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -51.1° (c=0.72, 29°C, メタノール)

化合物120: (i) 1 - (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 5 (1H,  
4H) - テトラゾロン

4-ブロモ-2-フルオロフェニルイソシアネート1g (4.63mmol) およびアジドトリメチルシラン1.23ml (9.26mmol) を用いて、化合物108 (i) と同様にして表題化合物380mg (収率32%) を無色粉末

として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.66–7.68 (1H, m), 7.92–7.95 (2H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 259 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(ii) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物120 (i) 129 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム30 mg (0.75 mmol) および4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド0.12 ml (0.75 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にし  
て表題化合物166 mg (収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.17 (2H, s), 7.25 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.43–7.51 (5H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 433 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物120 (ii) 130 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にし  
て表題化合物58 mg (収率36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.19–2.32 (2H, m), 2.72–2.80 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.88 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.18 (2H, s), 6.29–6.37 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.68–6.79



(2 H, m), 7.21–7.27 (4 H, m), 7.39–7.47 (2 H, m), 7.50 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.79 (1 H, s), 7.88 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 646 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -43.0^\circ$  ( $c=0.7$ , 27°C, メタノール)

化合物 121: (i) 4-tert-ブチルジフェニルシロキシメチルアニリン

4-アミノベンジルアルコール 123 mg (1 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に氷冷下、N,N-ジメチルアミノピリジン 12 mg (0.1 mmol)、トリエチルアミン 0.17 ml (1.2 mmol) および tert-ブチルジフェニルシリルクロリド 0.29 ml (1.1 mmol) を順次加え、同温で 1 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1 で溶出) にて精製し、表題化合物 334 mg (収率 93%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.07 (9 H, s), 4.65 (2 H, s), 6.66 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.12 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.34–7.44 (6 H, m), 7.68–7.72 (4 H, m)

MS (EI): 361 ( $M^+$ )

(ii) 1-(4-tert-ブチルジフェニルシロキシメチルフェニル)-1H-テトラゾール

化合物 121 (i) 330 mg (0.91 mmol)、アジ化ナトリウム 72 mg (1.09 mmol) およびオルトギ酸トリメチル 0.3 ml (2.73 mmol) を用い、化合物 68 (i) と同様にして表題化合物 344 mg (収率 83%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12 (9 H, s), 4.84 (2 H, s), 7.37–7.71 (14 H, m), 8.98 (1 H, s)

MS (EI) : 414 ( $M^+$ )

(iii) 1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-1H-テトラゾール

化合物121(ii) 335mg (0.81mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液0.97ml (0.97mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣を減圧下乾燥して表題化合物130mg (収率92%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.60 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.40 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.1 (1H, s)

(iv) 1-(4-ブロモメチルフェニル)-1H-テトラゾール

化合物121(iii) 113mg (0.64mmol) の塩化メチレン (5ml) 懸濁液にトリフェニルホスフィン202mg (0.77mmol) および四臭化炭素319mg (0.96mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1で溶出) にて精製し、表題化合物117mg (収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.54 (2H, s), 7.63 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 239 ( $M^++1$ )

(v) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108(i) 120mg (0.5mmol)、60%水素化ナトリウム30mg (0.75mmol) および化合物121(iv) 117mg (0.

49 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 117 mg (収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.28 (2H, s), 7.63 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.99 (1H, s)

MS (EI): 398 ( $\text{M}^+$ )

(vi) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-(4-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 121 (v) 115 mg (0.29 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 30 mg (収率 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.18-2.32 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 5.28 (2H, s), 6.25-6.33 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.68-6.78 (2H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 9.03 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 612 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_{\text{D}} -43.6^\circ$  ( $c=0.69$ , 26°C, メタノール)

化合物 122 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 108 (i) 240 mg (1 mmol)、60%水素化ナトリウム 48 mg (1.2 mmol) および 4-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリル 320 mg (1.5 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 372 mg (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.30 (2H, s), 7.48-7.60 (3H, m), 7.63 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ )

MS (EI): 373 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 122 (i) 187 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 30 mg (収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.18-2.32 (2H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 5.30 (2H, s), 6.25-6.33 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.68-6.78 (2H, m), 7.28-7.56 (6H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 587 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -43.7^\circ$  ( $c=0.41$ , 25°C, メタノール)

化合物 123 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 60 mg (1.5 mmol) および 4-ブロモメチルピリジン臭化水素塩 196 mg (0.75 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 100 mg (収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.19 (2H, s), 7.32 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.65 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ )  
 MS (FAB $^+$ ): 332 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(4-(ピリジン-4-イルメチル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 123 (i) 95 mg (0.29 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 31 mg (収率 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.18-2.32 (2H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 6.25-6.33 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.68-6.78 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.64-8.67

(2 H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 545 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -37.1° (c=1.24, 26°C, メタノール)

化合物124 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(2,4-ジフルオロベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 120 mg (0.50 mmol)、60%水素化ナトリウム30 mg (0.75 mmol) および2,4-ジフルオロベンジルブロミド96  $\mu$ l (0.75 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物134 mg (収率74%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.21 (2 H, s), 6.86-6.93 (2 H, m), 7.42-7.47 (1 H, m), 7.62 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.8 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 367 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-(2,4-ジフルオロベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、79 mg (0.27 mmol)、化合物124 (i) 109 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム24 mg (0.11 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン66 mg (0.22 mmol) およびトリエチルアミン0.19 ml (1.36 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物17 mg (収率11%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.82 (3 H, d, J=6.0 Hz), 2.22-2.29 (2 H, m), 2.74-2.79 (1 H, m), 4.63 (1 H, d, J=13.6 Hz), 4.82 (1 H, s), 5.00 (1 H, d, J=13.6 Hz), 5.21 (2 H, s), 6.26-6.30 (1 H, m), 6.45 (1 H, d, J=16.0 Hz), 6.68-6.78

(2H, m), 6.86–6.93 (2H, m), 7.41–7.47 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.86–7.88 (3H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 580 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –33.2° (c=0.49, 22°C, メタノール)

化合物125: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(3,4-ジフルオロベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108(i) 120mg (0.50mmol)、60%水素化ナトリウム30mg (0.75mmol) および3,4-ジフルオロベンジルブロミド96 $\mu$ l (0.75mmol) を用い、化合物114(i)と同様にして表題化合物138mg (収率75%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.13 (2H, s), 7.17–7.20 (2H, m), 7.29–7.31 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=9.0Hz), 7.85 (2H, d, J=9.0Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 367 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-(3,4-ジフルオロベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、85mg (0.29mmol)、化合物125(i) 117mg (0.32mmol)、酢酸パラジウム20mg (0.09mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン53mg (0.17mmol) およびトリエチルアミン0.16ml (1.15mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物21mg (収率14%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d, J=6.0Hz), 2.21–2.26 (2H, m), 2.72–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=14.0Hz), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d, J=14.0Hz), 5.13 (2H, s), 6.26–6.32

(1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.68–6.77 (2H, m), 7.16–7.20 (2H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.39–7.46 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.85–7.87 (3H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 580 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -34.5^\circ$  ( $c=0.76$ , 22°C, メタノール)

化合物126: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-5(1H,4H)-テトラゾロン

化合物108(i) 200mg (0.83mmol)、60%水素化ナトリウム50mg (1.25mmol) および2,4,6-トリフルオロベンジルブロミド280mg (1.24mmol) を用い、化合物114(i)と同様にして表題化合物266mg (収率83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.22 (2H, s), 6.75 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 386 ( $M^++1$ )

(ii) (2R,3S,5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-5(1H,4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、85mg (0.29mmol)、化合物126(i) 123mg (0.32mmol)、酢酸パラジウム20mg (0.09mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン53mg (0.17mmol) およびトリエチルアミン0.16ml (1.15mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物21.8mg (収率13%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.20–2.26 (2H, m), 2.72–2.75 (1H, m),



4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.22 (2H, s), 6.26–6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.72–6.77 (4H, m), 7.43–7.46 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.85–7.88 (3H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 598 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -25.2^\circ$  ( $c=0.80$ , 22°C, メタノール)

化合物127: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-シアノベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム30 mg (0.75 mmol) および4-シアノベンジルブロミド147 mg (0.75 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物100 mg (収率56%) を得た。

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-(4-シアノベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、55 mg (0.19 mmol)、化合物127 (i) 100 mg (0.29 mmol)、酢酸パラジウム5 mg (0.02 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン12 mg (0.04 mmol) およびトリエチルアミン0.06 ml (0.4 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物11 mg (収率10%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.18–2.30 (2H, m), 2.70–2.77 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 5.23 (2H, s), 6.25–6.33 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78

(2 H, m), 7.39–7.45 (1 H, m), 7.46 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.56 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.69 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.78 (1 H, s), 7.86 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.87 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 569 ( $M^++1$ )

化合物128: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-クロロベンジル)-5 (1 H, 4 H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム30 mg (0.75 mmol) および4-クロロベンジルブロミド154 mg (0.75 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物103 mg (収率56%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.14 (2 H, s), 7.34–7.41 (4 H, m), 7.61 (2 H, dt,  $J=2.0$  and 9.0 Hz), 7.86 (2 H, dt,  $J=2.0$  and 9.0 Hz)

MS (EI): 364 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-(4-クロロベンジル)-5 (1 H, 4 H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物128 (i) 102 mg (0.28 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物37 mg (収率26%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3 H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.18–2.30 (2 H, m), 2.70–2.77 (1 H, m), 4.62 (1 H, d,  $J=14.5$  Hz), 4.82 (1 H, s), 5.00

(1H, d,  $J=14.5$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.23–6.32 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.34–7.47 (7H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)  
 MS (FAB<sup>+</sup>) : 578 (M<sup>+</sup>+1)

化合物129 (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-フルオロベンジル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム30 mg (0.75 mmol) および4-フルオロベンジルブロミド142 mg (0.75 mmol) を用い、化合物114 (i)と同様にして表題化合物123 mg (収率70%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.15 (2H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.41–7.47 (2H, m), 7.61 (2H, dt,  $J=2.2$  and 9.0 Hz), 7.86 (2H, dt,  $J=2.2$  and 9.0 Hz)

MS (EI) : 348 (M<sup>+</sup>)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(4-(4-フルオロベンジル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88 mg (0.3 mmol)、化合物129 (i) 120 mg (0.33 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.08 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物35 mg (収率21%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.18–2.30 (2H, m), 2.70–2.77 (1H, m),

4.62 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.23–6.32 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.07 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.38–7.48 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 562 ( $M^+ + 1$ )

化合物130: (i) 4-ブロモフェニルセミカルバジド

4-ブロモアニリン1.72 g (10 mmol) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に氷冷下、ピリジン1.22 ml (15 mmol) およびフェニルクロロホルメート1.76 ml (14 mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物のエタノール (20 ml) 溶液にヒドラジン-水和物1.46 ml (30 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣を酢酸エチルで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物2.02 g (収率88%) を無色粉末として得た。

(ii) 4-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-3(2H, 4H)-1,2,4-トリアゾロン

化合物130 (i) 230 mg (1 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に酢酸0.29 ml (5 mmol) およびホルムアミジン酢酸塩521 mg (5 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残留物のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に炭酸カリウム830 mg (6 mmol) およびヨードメタン0.3 ml (5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 で溶出) にて精製し、表題化合物119 mg (収率4

7%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.03 (3H, s), 7.46 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s)

MS (EI): 253 ( $\text{M}^+$ )

(iii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-(2-メチル-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-4-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、92 mg (0.31 mmol)、化合物130 (ii) 119 mg (0.47 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン19 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.09 ml (0.64 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物98 mg (収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.69 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.94-2.04 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.57-2.74 (1H, m), 3.32 (3H, s), 4.73 (1H, d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 4.78 (1H, d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 5.64 (1H, s), 6.33-6.42 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, dt,  $J=2.6$  and  $8.5\text{ Hz}$ ), 7.10-7.16 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.55 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.46 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 467 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -46.4^\circ$  ( $c=0.71$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{DMSO}$ )

化合物131: (i) 4-(4-ブロモフェニル)-2-s-ブチル-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物130 (i) 345 mg (1.5 mmol)、酢酸0.44 ml (7.5 mmol)、ホルムアミジン酢酸塩782 mg (7.5 mmol)、炭酸カリウム1.25 g (9 mmol) および2-ヨードブタン0.88 ml (7.5 mmol) を用い、化合物130 (ii) と同様にして表題化合物190 mg (収率43%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.67–1.92 (2H, m), 4.25–4.33 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63 (1H, s)

MS (EI): 295 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) – 6 – (4 – (2 – s – ブチル – 3 (2H, 4H) – 1, 2, 4 – トリアゾロン – 4 – イル) フェニル) – 2 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 3 – メチル – 1 – (1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) – 5 – ヘキセン – 2 – オール

化合物1、117 mg (0.4 mmol)、化合物131 (i) 142 mg (0.48 mmol)、酢酸パラジウム9 mg (0.04 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン25 mg (0.08 mmol) およびトリエチルアミン0.12 ml (0.86 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物115 mg (収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 0.91 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.40 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.68–1.91 (2H, m), 2.18–2.33 (2H, m), 2.72–2.77 (1H, m), 4.25–4.35 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.22–6.30 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.46 (3H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 509 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -56.2° (c=0.48, 27°C, メタノール)

化合物132 : (i) 4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物130(i) 230mg (1mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(4ml) 溶液に酢酸0.29ml (5mmol) およびホルムアミジン酢酸塩521mg (5mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査のN, N-ジメチルホルムアミド(3ml) 溶液を60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(2ml) 溶液に加え、室温で30分間攪拌した。この溶液に4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド0.24ml (1.5mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1で溶出)にて精製し、表題化合物210mg (収率51%) を無色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.02 (2H, s), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 414 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-4-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物132(i) 155mg (0.38mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエ

チルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 86 mg (収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.17–2.32 (2H, m), 2.72–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.02 (2H, s), 6.22–6.31 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.39–7.51 (7H, m), 7.69 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 627 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -45.1^\circ$  ( $c=0.98$ , 23°C, メタノール)

化合物 133: (i) 4-(4-ブロモフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物 130 (i) 230 mg (1 mmol)、酢酸 0.29 ml (5 mmol)、ホルムアミジン酢酸塩 521 mg (5 mmol)、60%水素化ナトリウム 60 mg (1.5 mmol) および 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド 359 mg (1.5 mmol) を用い、化合物 132 (i) と同様にして表題化合物 185 mg (収率 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.07 (2H, s), 7.46 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.70 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 398 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリ



アゾロン-4-イル) フェニル) -5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物133 (i) 119mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物78mg (収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.17-2.32 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.08 (2H, s), 6.22-6.31 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.39-6.51 (5H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.70 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 611 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -47.2^\circ$  ( $c=1$ , 24°C, メタノール)

化合物134: (i) 4-(4-ブロモフェニル)-2-シクロペンチル-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物130 (i) 460mg (2mmol)、酢酸0.58ml (10mmol)、ホルムアミジン酢酸塩1.04g (10mmol)、炭酸カリウム1.66g (12mmol) およびブロモシクロペンタン1.07ml (10mmol) を用い、化合物130 (ii) と同様にして表題化合物306mg (収率50%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64-2.10 (8H, m), 4.65-4.73 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.66 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 308 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (2 - シクロペンチル - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物134 (i) 92mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物66mg (収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 1.63-2.20 (8H, m), 2.18-2.32 (2H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.66-4.74 (1H, m), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 6.22-6.30 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.67-6.78 (2H, m), 7.39-7.46 (3H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 520 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -55.6^\circ$  ( $c=0.42$ , 25°C, メタノール)

化合物135: (i) 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン

化合物130 (i) 460mg (2mmol)、酢酸0.58ml (10mmol)、ホルムアミジン酢酸塩1.04g (10mmol)、炭酸カリウム1.66g (12mmol) および2, 2, 2 - トリフルオロエチルヨード0.98ml (10mmol) を用い、化合物130 (ii) と同様にして表題化合物139mg (収率22%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.45 (2H, q,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.8$

8 Hz), 7.76 (1H, s)

MS (EI) : 321 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) - 6 - (4 - (2  
- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4-トリ  
アゾロン - 4-イル) フェニル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物135 (i) 96 mg  
 (0.3 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-  
 メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチル  
 アミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表  
 題化合物68 mg (収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.18-2.32 (2H, m), 2.70-2.78 (1H, m),  
 4.45 (1H, q,  $J=8.3$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.86 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.  
 23-6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.  
 68-6.78 (2H, m), 7.39-7.50 (5H, m), 7.76 (2  
 H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 535 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -49.8^\circ$  ( $c=0.67$ , 26°C, メタノール)

化合物136 : (i) 4 - (4-ブロモフェニル) - 2 - (2, 2, 3, 3-  
テトラフルオロプロピル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4-トリアゾロン

化合物130 (i) 460 mg (2 mmol)、酢酸0.58 ml (10 mmol)、ホルムアミジン酢酸塩1.04 g (10 mmol)、炭酸カリウム1.  
 66 g (12 mmol) および2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルヨージ  
 ド1.2 ml (10 mmol) を用い、化合物130 (ii) と同様にして表題  
 化合物266 mg (収率38%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.42 (2H, t,  $J=13.3$  Hz), 5.97 (1H, tt,  $J=3.7$  and 52.8 Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 354 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-(2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-4-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物136 (i) 106 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物67 mg (収率47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.18-2.32 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 4.43 (2H, t,  $J=13.3$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.98 (1H, tt,  $J=3.9$  and 52.9 Hz), 6.23-6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.39-7.50 (5H, m), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 567 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -51.1^\circ$  ( $c=0.73$ , 26°C, メタノール)

化合物137: (i) 4-(4-ブロモフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物130 (i) 230 mg (1 mmol)、酢酸0.29 ml (5 mmol)

o 1)、ホルムアミジン酢酸塩 520 mg (5 mmol)、炭酸カリウム 692 mg (5 mmol) および 2-ブロモメチルピリジン臭化水素塩 758 mg (3 mmol) を用い、化合物 130 (ii) と同様にして表題化合物 190 mg (収率 58%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.07 (2H, s), 7.28–7.34 (2H, m), 7.37 (4H, s), 7.80 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.7 Hz), 8.53 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 8.57 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 331 ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4-ジフルオロフェニル)–3-メチル–6–(4–(2–(ピリジン–2-イルメチル)–3 (2H, 4H)–1, 2, 4-トリアゾロン–4-イル)フェニル)–1–(1H–1, 2, 4-トリアゾール–1-イル)–5-ヘキセン–2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 137 (i) 190 mg (2.3 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.11 ml (0.75 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 62 mg (収率 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 2.18–2.32 (2H, m), 2.71–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 5.19 (2H, s), 6.23–6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=4.9$  and 7.6 Hz), 7.30 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.39–7.43 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.68 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=4.$

9 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 544 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -52.7° (c=0.63, 26°C, メタノール)

化合物138 : (i) 2-(4-ブロモフェニル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

4-ブロモフェニルヒドラジン-塩酸塩 2.24 g (10 mmol) の水 (40 ml) 溶液にグリオキシル酸一水和物 1.02 g (11 mmol) および濃塩酸 2 ml を加え、室温で3時間攪拌した。生成する沈殿物を濾取した後、水で洗浄し、減圧下乾燥した。得られた粉末のトルエン (50 ml) 懸濁液に室温にてトリエチルアミン 1.4 ml (10 mmol) およびアジ化ジフェニルホスホリル 2.2 ml (10 mmol) を加え、2時間加熱還流した。トルエンで希釈後、5 N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を濃塩酸で酸性とし得られる沈殿物を濾取した。水およびヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥し、表題化合物 1.62 g (収率68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.64 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.87 (2H, d, J=9.0 Hz), 12.1 (1H, s)

MS (EI) : 239 (M<sup>+</sup>)

(ii) 2-(4-ブロモフェニル)-4-メチル-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物138 (i) 127 mg (0.53 mmol)、炭酸カリウム 439 mg (3.18 mmol) およびヨードメタン 0.17 ml (2.73 mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物 130 mg (収率97%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.37 (3H, s), 7.53 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.9 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 254 (M<sup>+</sup>+1)

(iii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-(4-メチル-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-2-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物138(ii) 95mg (0.38mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.50mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物42mg (収率36%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81 (3H, d, J=6.3Hz), 2.14-2.32 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 3.36 (3H, s), 4.62 (1H, d, J=13.9Hz), 4.81 (1H, s), 4.99 (1H, d, J=13.9Hz), 6.17-6.27 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=15.8Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.8Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 467 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -71.7° (c=0.14, 24°C, メタノール)

化合物139: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-s-ブチル-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物138(i) 180mg (1.5mmol)、炭酸カリウム623mg (4.5mmol) および2-ヨードブタン0.44ml (3.75mmol) を用い、化合物108(ii)と同様にして表題化合物133mg (収率60%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95 (3H, t, J=7.5Hz), 1.42 (3H, d, J=6.8Hz), 1.72-1.83 (2H,

m), 4.08–4.18 (1H, m), 7.53 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.93 (1H, s), 7.91 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (EI) : 295 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–6–(4–(4-s-ブチル–3 (2H, 4H)–1, 2, 4–トリアゾロン–2–イル) フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、110mg (0.38mmol)、化合物139 (i) 133mg (0.45mmol)、酢酸パラジウム9mg (0.04mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン23mg (0.08mmol) およびトリエチルアミン0.11ml (0.79mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物102mg (収率53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.43 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.73–1.84 (2H, m), 2.17–2.32 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 4.09–4.18 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.79 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.17–6.26 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.40–7.46 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.93 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB $^+$ ) : 509 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -61.3^\circ$  ( $c=0.52$ , 27°C, メタノール)

化合物140: (i) 2–(4–ブロモフェニル)–4–(4–トリフルオロメトキシベンジル)–3 (2H, 4H)–1, 2, 4–トリアゾロン

化合物138 (i) 150mg (0.63mmol)、60%水素化ナトリ



ウム 50 mg (1.25 mmol)、4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド 0.15 ml (0.94 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 233 mg (収率 90%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.87 (2H, s), 7.25 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.54 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )

MS (FAB $^+$ ): 414 ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6 - (4 - (4 - (4-トリフルオロメトキシベンジル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4-トリアゾロン-2-イル) フェニル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 140 (i) 124 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 83 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.17-2.32 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 4.81 (1H, s), 4.88 (2H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.18-6.28 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.67-6.78 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.38-7.46 (5H, m), 7.49 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )

MS (FAB $^+$ ): 627 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 46.3^\circ$  ( $c=0.75$ , 26°C, メタノール)

化合物 141 : (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-3 (2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物 138 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 30 mg (0.75 mmol) および 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド 180 mg (0.75 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 158 mg (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.93 (2H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.55 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.90 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 398 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-3 (2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-2-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 141 (i) 120 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 23 mg (収率 15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.17-2.32 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 4.81 (1H, s), 4.94 (2H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.19-6.27 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.67-6.78 (2H, m), 7.39-6.45 (1H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H,

s), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 611 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -49.4° (c=1.15, 27°C, メタノール)

化合物142: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-シクロペンチル-3  
(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物138 (i) 240 mg (2 mmol)、炭酸カリウム 830 mg (6 mmol) およびブロモシクロペンタン 0.54 ml (5 mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物 144 mg (収率 47%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72-2.24 (8H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=9.0 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 308 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-シクロペンチル-3 (2H,  
4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-2-イル) フェニル)-2-(2, 4-ジ  
フルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1  
-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物142 (i) 92 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物 56 mg (収率 43%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81 (3H, d, J=5.8 Hz), 1.70-2.30 (10H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 4.40-4.49 (1H, m), 4.63 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.80 (1H, s), 5.00 (1H, d, J=13.8 Hz), 6.18-6.26 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.67-

6.78 (2H, m), 7.38–7.46 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.93 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 521 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -68.4^\circ$  ( $c = 0.15$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物143: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン

化合物138 (i) 120 mg (0.5 mmol)、炭酸カリウム415 mg (3 mmol) および2,2,2-トリフルオロエチルヨード0.49 ml (2.5 mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物81 mg (収率50%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.34 (2H, q,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.88 (2H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 322 ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R,3S,5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン-2-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物143 (i) 96 mg (0.45 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物36 mg (収率30%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ), 2.17–2.32 (2H, m), 2.68–2.76 (1H, m), 4.34 (1H, q,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 4.63 (1H, d,  $J = 13.9 \text{ Hz}$ )

z), 4.81 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.19–6.28 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.46 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.89 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 535 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -51.3^\circ$  ( $c=0.8$ , 26°C, メタノール)

化合物144: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン

化合物138 (i) 240 mg (1 mmol)、炭酸カリウム 830 mg (6 mmol) および 2,2,3,3-テトラフルオロプロピルヨード 0.6 ml (5 mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物151 mg (収率43%) を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.31 (2H, t,  $J=14.6$  Hz), 5.94 (1H, tt,  $J=2.4$  and  $53.1$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.88 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 354 ( $M^++1$ )

(ii) (2R,3S,5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)-3(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン-2-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物144 (i) 106 mg (0.45 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物67 mg (収率47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.17–2.32 (2H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 4.31 (2H, t,  $J=14.6$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.81 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 5.95 (1H, tt,  $J=2.4$  and 53.1 Hz), 6.19–6.28 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.46 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 567 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -51.1^\circ$  ( $c=0.73$ , 26°C, メタノール)

化合物145: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物138 (i) 120 mg (0.5 mmol)、炭酸カリウム346 mg (2.5 mmol) および2-ブロモメチルピリジン臭化水素塩379 mg (1.5 mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物138 mg (収率84%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.98 (2H, s), 7.25–7.29 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.72 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.8 Hz), 7.81 (1H, s), 7.90 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.58–8.62 (1H, m)

MS (EI): 330 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(4-(ピリジン-2-イルメチル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-2-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物145 (i) 99mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物105mg (収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.16–2.32 (2H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.97–5.02 (3H, m), 6.17–6.26 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.25–7.28 (1H, m), 7.38–7.45 (4H, m), 7.71 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.6 Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.58–8.62 (1H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 544 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -45.8^\circ$  ( $c=0.56$ , 20°C, メタノール)

化合物146: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物138 (i) 120mg (0.5mmol)、炭酸カリウム208mg (1.5mmol) および4-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリル160mg (0.75mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物145mg (収率78%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.97 (2H, d,  $J=1.0$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=1.5$  and 9.3 Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=1.5$  and 7.8 Hz), 7.54 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (EI): 372 ( $\text{M}^+$ )

(i i) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (4 - (4 - シアノ - 2 - フルオ  
ロベンジル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン - 2 - イル) フェ  
ニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1,  
2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物146 (i) 112mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物59mg (収率40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.14-2.32 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.18-6.27 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.38-7.45 (4H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=1.4$  and 7.8 Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.88 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 586 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -46.9^\circ$  ( $c=0.88$ , 25°C, メタノール)

化合物147: (i) 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 (1H, 3H) - イミ  
ダゾロン

4-ブロモアニリン5.16g (30mmol) の酢酸エチル(60ml) 溶液に氷冷下、ピリジン3.64ml (45mmol) およびフェニルクロロホルメート5.27ml (42mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣のピリジン(3ml) 懸濁液に2, 2-ジエトキシエチルアミン5.24ml (36mmol) を加え、50°Cで3時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残



査のメタノール (150 ml) 溶液に 0.25 N 塩酸 150 ml を加え、室温で 9 日間攪拌した。生じる沈殿物を濾取後、ヘキサンで洗浄、次いで減圧下乾燥し、表題化合物 6.12 g (収率 85%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.44 (1H, dd,  $J=2.3$  and 3.0 Hz), 6.54 (1H, dd,  $J=2.3$  and 3.0 Hz), 7.49 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.9$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 239 ( $M^++1$ )

(ii) 1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-2-(1H, 3H)-イミダゾロン

化合物 147 (i) 200 mg (0.84 mmol)、炭酸カリウム 694 mg (5.02 mmol) およびヨードメタン 0.26 ml (4.18 mmol) を用い、化合物 108 (ii) と同様にして表題化合物 150 mg (収率 71%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.32 (3H, s), 6.34 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.53 (4H, s)

MS (FAB $^+$ ): 253 ( $M^++1$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(3-メチル-2-(1H, 3H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 147 (ii) 95 mg (0.38 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 60 mg (収率 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.15–2.28 (2H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 3.32 (3H, s), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.17–6.25 (1H, m), 6.32 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.36–7.45 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 466 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -57.3^\circ$  ( $c=1.15$ , 23°C, メタノール)

化合物148: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-エチル-2-(1H, 3H)-イミダゾロン

化合物147 (i) 120 mg (0.5 mmol)、炭酸カリウム415 mg (3 mmol) およびヨードエタン0.2 ml (2.5 mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物105 mg (収率79%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.73 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 6.37 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.53 (4H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 267 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(3-エチル-2-(1H, 3H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、103 mg (0.35 mmol)、化合物148 (i) 99 mg (0.37 mmol)、酢酸パラジウム8 mg (0.04 mmol)、トリス

(2-メチルフェニル) ホスフィン 22 mg (0.07 mmol) およびトリエチルアミン 0.1 ml (0.72 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 63 mg (収率 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.33 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.15–2.32 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 3.73 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.16–6.25 (1H, m), 6.36 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 480 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -54.9^\circ$  ( $c=0.48$ , 26°C, メタノール)

化合物 149: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-プロピル-2 (1H, 3H) -イミダゾロン

化合物 147 (i) 120 mg (0.5 mmol)、炭酸カリウム 415 mg (3 mmol) および 1-ヨードプロパン 0.25 ml (2.5 mmol) を用い、化合物 108 (ii) と同様にして表題化合物 106 mg (収率 75%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.69–1.79 (2H, m), 3.63 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.35 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.53 (4H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 281 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-

メチル-6-(4-(3-プロピル-2(1H, 3H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、101mg (0.35mmol)、化合物149(i) 102mg (0.36mmol)、酢酸パラジウム8mg (0.04mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン21mg (0.07mmol) およびトリエチルアミン0.1ml (0.72mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物50mg (収率29%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.69–1.78 (2H, m), 2.16–2.32 (2H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 3.63 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.63 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 4.80 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 6.17–6.25 (1H, m), 6.34 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 6.43 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 6.67–6.77 (2H, m), 7.37–7.46 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 494 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D^{25} -59.8^\circ$  ( $c=0.47$ , 26°C, メタノール)

化合物150: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-イソプロピル-2(1H, 3H)-イミダゾロン

化合物147(i) 239mg (1mmol)、炭酸カリウム830mg (6mmol) および2-ヨードプロパン0.5ml (5mmol) を用い、化合物108(ii)と同様にして表題化合物156mg (収率56%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.43–4.51 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ )

z), 6.55 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.53 (4H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 281 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(3-イソプロピル-2(1H, 3H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、136mg (0.46mmol)、化合物150(i) 156mg (0.56mmol)、酢酸パラジウム10mg (0.05mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン28mg (0.09mmol)およびトリエチルアミン0.13ml (0.93mmol)を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物111mg (収率49%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.35 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.16-2.32 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.17-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 494 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -46.6^\circ$  (c=0.88, 26°C, メタノール)

化合物151: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-ブチル-2(1H, 3H)-イミダゾロン

化合物147(i) 120mg (0.5mmol)、炭酸カリウム415mg (3mmol)および1-ヨードブタン0.29ml (2.5mmol)を用い、化合物108(ii)と同様にして表題化合物104mg (収率71%)を

無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.34–1.44 (2H, m), 1.65–1.73 (2H, m), 3.66 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.35 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.53 (4H, s)

MS (EI): 294 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–6–(4–(3–ブチル–2 (1H, 3H)–イミダゾロン–1–イル)フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、95 mg (0.32 mmol)、化合物151 (i) 100 mg (0.34 mmol)、酢酸パラジウム8 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン20 mg (0.07 mmol) およびトリエチルアミン0.09 ml (0.65 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物60 mg (収率37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.34–1.44 (2H, m), 1.66–1.73 (2H, m), 2.16–2.32 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 3.67 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.17–6.25 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.36–7.45 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 508 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -51.2^\circ$  ( $c=1.42$ , 26°C, メタノール)

化合物 152 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-s-ブチル-2 (1 H, 3 H)-イミダゾロン

化合物 147 (i) 239 mg (1 mmol)、炭酸カリウム 830 mg (6 mmol) および 2-ヨードブタン 0.58 ml (5 mmol) を用い、化合物 108 (ii) と同様にして表題化合物 125 mg (収率 42%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.33 (3 H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.64–1.72 (2 H, m), 4.13–4.28 (1 H, m), 6.36 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.57 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.51–7.58 (4 H, m)

MS (EI): 294 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(3-s-ブチル-2 (1 H, 3 H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、114 mg (0.39 mmol)、化合物 152 (i) 120 mg (0.41 mmol)、酢酸パラジウム 9 mg (0.04 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 24 mg (0.08 mmol) およびトリエチルアミン 0.11 ml (0.79 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 85 mg (収率 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3 H, d,  $J=6.1$  Hz), 0.93 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.33 (3 H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.64–1.72 (2 H, m), 2.16–2.32 (2 H, m), 2.68–2.77 (1 H, m), 4.19–4.29 (1 H, m), 4.63 (1 H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.80 (1 H, s), 4.99 (1 H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.17–6.25 (1 H, m), 6.35 (1 H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.43 (1 H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.57 (1 H,

d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 6.67–6.77 (2H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 508 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -58.9^\circ$  ( $c=0.43$ , 27°C, メタノール)

化合物153: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-シクロペンチル-2  
(1H, 3H)-イミダゾロン

化合物147 (i) 239mg (1mmol)、炭酸カリウム830mg (6mmol) およびシクロペンチルブロミド0.54ml (5mmol) を用い、化合物108 (ii) と同様にして表題化合物82mg (収率27%) を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.62–1.86 (6H, m), 2.07–2.17 (2H, m), 4.53–4.62 (1H, m), 6.38 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.53 (4H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 307 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(3-シクロペンチル-2(1H,  
3H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェ  
ニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5  
-ヘキセン-2-オール

化合物1、71mg (0.24mmol)、化合物153 (i) 78mg (0.25mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.50mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物43mg (収率34%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.65–1.87 (6H, m), 2.05–2.30 (4H, m),



2.68–2.77 (1H, m), 4.54–4.63 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.16–6.25 (1H, m), 6.37 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.36–7.45 (1H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 520 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -54.4^\circ$  ( $c=0.52$ , 27°C, メタノール)

化合物154: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2 (1H, 3H)-イミダゾロン

化合物147 (i) 200 mg (0.87 mmol)、60%水素化ナトリウム66 mg (1.65 mmol) および4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド0.2 ml (1.25 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物316 mg (収率91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.85 (2H, s), 6.30 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (4H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 413 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(3-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2 (1H, 3H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物154 (i) 155 mg (0.38 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエ

チルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 60 mg (収率 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.14–2.32 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.86 (2H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.18–6.26 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.20 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.34–7.45 (5H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 626 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -49.4^\circ$  ( $c=0.7$ , 25°C, メタノール)

化合物 155: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2 (1H, 3H)-イミダゾロン

化合物 147 (i) 239 mg (1 mmol)、60%水素化ナトリウム 60 mg (1.5 mmol) および 4-トリフルオロメチルベンジルブロミド 359 mg (1.5 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 338 mg (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.91 (2H, s), 6.31 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (4H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 397 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(3-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2 (1H, 3H)-イミダゾロン-1

ーイル) フェニル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 155 (i) 119 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 25 mg (収率 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.16–2.32 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.18–6.26 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.39–7.46 (5H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 612 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -43.0^\circ$  ( $c=1.25$ , 24°C, メタノール)

化合物 156: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)-2(1H,3H)-イミダゾロン

化合物 147 (i) 239 mg (1 mmol)、炭酸カリウム 830 mg (6 mmol) および 2,2,3,3-テトラフルオロプロピルヨード 0.6 ml (5 mmol) を用い、化合物 108 (ii) と同様にして表題化合物 130 mg (収率 37%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.26 (2H, t,  $J=14.5$  Hz), 5.91 (1H, tt,  $J=3.4$  and  $53.0$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=9.1$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 353 (M<sup>+</sup>+1)

(i i) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-  
メチル-6-(4-(3-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル) - 2  
(1H, 3H) -イミダゾロン-1-イル) フェニル) - 1 - (1H-1, 2,  
4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物156 (i) 106mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物58mg (収率41%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.17-2.32 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=14.3 Hz), 4.54-4.63 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.81 (1H, s), 5.00 (1H, d, J=13.9 Hz), 5.91 (1H, tt, J=3.4 and 53.0 Hz), 6.18-6.27 (1H, m), 6.41-6.47 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=3.1 Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 566 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -51.9° (c=0.47, 27°C, メタノール)

化合物157: (i) 1-(4-ブロモフェニル) - 3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2 (1H, 3H) -イミダゾロン

化合物147 (i) 239mg (1mmol)、炭酸カリウム830mg (6mmol) および2, 2, 2-トリフルオロエチルヨード0.49ml (5mmol) を用い、化合物108 (i i) と同様にして表題化合物93mg (収率29%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.28 (2H, q,  $J=8.6$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (EI): 320 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6-(4-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2(1H, 3H)-イミダゾロン-1-イル)フェニル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物157 (i) 93 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物46 mg (収率35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.17-2.32 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 4.29 (2H, q,  $J=8.8$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.81 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.18-6.27 (1H, m), 6.41-6.47 (2H, m), 6.64 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 534 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -60.5^\circ$  ( $c=0.35$ , 27°C, メタノール)

化合物158: (i) 1-(4-ブロモフェニル) - 3-(ピリジン-2-イルメチル) - 2(1H, 3H)-イミダゾロン

化合物147 (i) 180 mg (0.75 mmol)、60%水素化ナトリ

ウム 90 mg (2.25 mmol) および 2-ブロモメチルピリジン臭化水素塩 285 mg (1.13 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 186 mg (収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.98 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.21–7.25 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.54 (4H, s), 7.68 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.8 Hz), 8.58 (1H, d,  $J=4.4$  Hz)

MS (EI): 330 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–(3–(ピリジン–2–イルメチル)–2 (1H, 3H)–イミダゾロン–1–イル)フェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 158 (i) 165 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 53 mg (収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.16–2.32 (2H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.97–5.02 (3H, m), 6.17–6.26 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.40–7.45 (1H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.68 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.58–8.62 (1H,

m)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 543 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -51.9° (c=0.87, 29°C, メタノール)

化合物159 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (2 (1H, 3H) -イミダゾロン-1-イル) フェニル) - 3 - メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5 -ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物147 (i) 120mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物8.5mg (収率8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d, J=6.0 Hz), 2.16-2.32 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d, J=13.9 Hz), 6.18-6.27 (1H, m), 6.40-6.56 (3H, m), 6.68-6.79 (2H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 10.3 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 452 (M<sup>+</sup>+1)

化合物160 : (i) 1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - メチル-2 -イミダゾリジノン

化合物147 (ii) 165mg (0.65mmol) のメタノール (5ml) 溶液に氷冷下、無水塩化コバルト (II) 161mg (1.3mmol) および水素化ホウ素ナトリウム173mg (4.55mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。希塩酸を加え反応を終了させた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルフラッシュカ

ラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１００：１で溶出）およびプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝２５：１で展開）にて精製し、表題化合物 62 mg（収率 37%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.89 (3H, s), 3.47 (2H, dd,  $J=8.3$  and  $9.7$  Hz), 3.76 (2H, dd,  $J=8.3$  and  $9.7$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=9.3$  Hz)

MS (EI): 254 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 6 - (4 - (3 - メチル - 2 - イミダゾリジノン - 1 - イル) フェニ  
ル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2  
- オール 化合物 1、55 mg (0.19 mmol)、化合物 160 (i) 60 mg (0.24 mmol)、酢酸パラジウム 5 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 12 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 19 mg（収率 21%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.14-2.29 (2H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.47 (2H, dd,  $J=6.8$  and  $8.8$  Hz), 3.80 (2H, dd,  $J=6.8$  and  $8.8$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.76 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.10-6.17 (1H, m), 6.40 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.67-6.76 (2H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 468 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 60.3^\circ$  ( $c=0.29$ , 24°C, メタノール)



化合物 161: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2-イミダゾリジノン

化合物 154 (i) 142 mg (0.34 mmol)、無水塩化コバルト (II) 88 mg (0.68 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 64 mg (1.7 mmol) を用い、化合物 160 (i) と同様にして表題化合物 109 mg (収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.38 (2H, dd,  $J=6.9$  and 9.0 Hz), 3.78 (2H, dd,  $J=6.9$  and 9.0 Hz), 4.47 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42–7.50 (4H, m)

MS (FAB $^+$ ): 415 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(3-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、60 mg (0.2 mmol)、化合物 161 (i) 106 mg (0.26 mmol)、酢酸パラジウム 5 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 12 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 25 mg (収率 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.12–2.38 (2H, m), 2.68–2.75 (1H, m), 3.37 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.82 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.47 (2H, s), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.78 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.11–6.18 (1H, m), 6.40 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.67–6.76 (2H, m), 7.20 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32–7.45 (5H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.78 (1H,

s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 628 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -49.2° (c=0.2, 27°C, メタノール)

化合物162: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-イミダゾリジノン

化合物155 (i) 205 mg (0.52 mmol)、無水塩化コバルト (II) 135 mg (1.04 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 196 mg (5.18 mmol) を用い、化合物160 (i) と同様にして表題化合物 91 mg (収率44%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.39 (2H, t, J=8.3 Hz), 3.81 (2H, t, J=8.3 Hz), 4.53 (2H, s), 7.42-7.50 (6H, m), 7.62 (2H, d, J=8.0 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 399 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(3-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、62 mg (0.21 mmol)、化合物162 (i) 84 mg (0.21 mmol)、酢酸パラジウム 5 mg (0.02 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 13 mg (0.04 mmol) およびトリエチルアミン 0.06 ml (0.43 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物 45 mg (収率35%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.15-2.30 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 3.38 (2H, dd, J=8.1 and 9.6 Hz), 3.83 (2H, dd, J=8.1 and 9.6 Hz), 4.53 (2H, s), 4.63 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.78 (1H, s), 4.99 (1H, d,

$J = 13.9 \text{ Hz}$ ),  $6.11 - 6.20$  (1H, m),  $6.41$  (1H, d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ ),  $6.67 - 6.77$  (2H, m),  $7.34$  (2H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $7.38 - 7.45$  (1H, m),  $7.44$  (2H, d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ ),  $7.53$  (2H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $7.61$  (2H, d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ ),  $7.78$  (1H, s),  $7.87$  (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 612 (M<sup>+</sup> + 1)

$[\alpha]_D -45.7^\circ$  (c = 0.39, 24°C, メタノール)

化合物 163 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メチルベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 108 (i) 200 mg (0.83 mmol)、60%水素化ナトリウム 50 mg (1.25 mmol) および  $\alpha$ -ブromo-p-キシレン 230 mg (1.25 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 230 mg (収率 80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.34 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) : 346 (M<sup>+</sup> + 1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(4-(4-メチルベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、103 mg (0.35 mmol)、化合物 163 (i) 145 mg (0.42 mmol)、酢酸パラジウム 16 mg (0.07 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 43 mg (0.14 mmol) およびトリエチルアミン 0.195 ml (1.40 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 79 mg (収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.19–2.30 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.70–2.79 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.23–6.29 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.69–6.77 (2H, m), 7.18 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.42–7.45 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.85–7.88 (3H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 558 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -39.9^\circ$  ( $c=0.91$ , 23°C, メタノール)

化合物164: (i) 1-ベンジル-4-(4-ブロモフェニル)-5 (1H, 4H) -テトラゾロン

化合物108 (i) 200 mg (0.83 mmol)、60%水素化ナトリウム50 mg (1.25 mmol) およびベンジルブロミド148  $\mu\text{l}$  (1.25 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物199 mg (収率73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.17 (2H, s), 7.36–7.45 (5H, m), 7.60 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=9.2$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 331 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) -6-(4-(4-ベンジル-5 (1H, 4H) -テトラゾロン-1-イル) フェニル) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル) -3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -5-ヘキセン-2-オール

化合物1、103 mg (0.35 mmol)、化合物164 (i) 145 mg (0.44 mmol)、酢酸パラジウム16 mg (0.07 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン43 mg (0.14 mmol) およびトリ

エチルアミン 0.195 ml (1.40 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 96 mg (収率 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.19–2.26 (2H, m), 2.70–2.76 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 5.18 (2H, s), 6.25–6.31 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.68–6.77 (2H, m), 7.35–7.46 (8H, m), 7.78 (1H, s), 7.86–7.89 (3H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 544 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -48.0^\circ$  ( $c=0.83$ , 23°C, メタノール)

化合物 165: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 108 (i) 200 mg (0.83 mmol)、60%水素化ナトリウム 50 mg (1.25 mmol) および 4-メトキシベンジルクロリド 169  $\mu\text{l}$  (1.24 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 177 mg (収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.80 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 362 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(4-(4-メトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、85 mg (0.29 mmol)、化合物 165 (i) 126 mg

(0.35 mmol)、酢酸パラジウム13 mg (0.06 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン35 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン0.16 ml (1.16 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物64 mg (収率38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.19–2.26 (2H, m), 2.70–2.76 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.24–6.31 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.39–7.45 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.86–7.88 (3H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 574 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -45.7^\circ$  ( $c=0.92$ , 23°C, メタノール)

化合物166: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(ピリジン-3-イルメチル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 200 mg (0.83 mmol)、60%水素化ナトリウム100 mg (2.5 mmol) および3-(ブロモメチル)ピリジン臭酸塩315 mg (1.25 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物183 mg (収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.20 (2H, s), 7.31–7.35 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.62–8.63 (1H, m), 8.74 (1H, s)

MS (EI): 333 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)-5 (1H, 4H)-

テトラゾロン-1-イル) フェニル) -1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -5-ヘキセン-2-オール

化合物1、85 mg (0.29 mmol)、化合物166 (i) 116 mg (0.35 mmol)、酢酸パラジウム13 mg (0.06 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン35 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン0.16 ml (1.16 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物37 mg (収率23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.20-2.26 (2H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.83 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 5.21 (2H, s), 6.25-6.30 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.41-7.47 (3H, m), 7.80-7.87 (5H, m), 8.62-8.63 (1H, m), 8.75 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 545 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -45.8^\circ$  ( $c=1.03$ , 23°C, メタノール)

化合物167: (2R, 3S, 5E) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル) -3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -6-(4-(1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル) -5-ヘキセン-2-オール

化合物1、85 mg (0.29 mmol)、5-(4-ブロモフェニル)-1, 3-オキサゾール78 mg (0.35 mmol)、酢酸パラジウム13 mg (0.06 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン35 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン0.16 ml (1.16 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物16 mg (収率13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.20-2.27 (2H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00

(1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.27–6.33 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 6.68–6.76 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.39–7.42 (3H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 437 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -50.3^\circ$  ( $c=0.57$ , 23°C, メタノール)

化合物168: (2R, 3S, 5E)–6–(2, 1, 3–ベンゾオキサジアゾール–5–イル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、85mg (0.29mmol)、5–ブロモ–2, 1, 3–ベンゾオキサジアゾール69mg (0.35mmol)、酢酸パラジウム13mg (0.06mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン35mg (0.11mmol) およびトリエチルアミン0.16ml (1.16mmol)を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物16mg (収率13%)を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.22–2.37 (2H, m), 2.77–2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.40–6.48 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 6.69–6.80 (2H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 7.76–7.79 (2H, m), 7.89 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 412 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -29.4^\circ$  ( $c=0.76$ , 23°C, メタノール)

化合物169: (i) 1–(4–ブロモフェニル)–4–(4–メトキシカルボニルベンジル)–5 (1H, 4H)–テトラゾロン

化合物108 (i) 300mg (1.25mmol)、60%水素化ナトリ



ウム75mg (1.88mmol) およびメチル 4-(プロモメチル) ベンゾエート428mg (1.87mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にし  
て表題化合物428mg (収率88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.53 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

MS (FAB $^+$ ): 389 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(4-(4-(4-メトキシカルボニルベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、100mg (0.34mmol)、化合物169 (i) 133mg (0.34mmol)、酢酸パラジウム23mg (0.10mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン62mg (0.20mmol) およびトリエチルアミン0.19ml (1.36mmol) を用い、化合物10の場合と同様にし  
て表題化合物72mg (収率35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.19-2.31 (2H, m), 2.72-2.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.62 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 6.27-6.30 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.68-6.75 (2H, m), 7.41-7.52 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.87-7.89 (3H, m), 8.05 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

MS (TSP): 602 ( $\text{M}^++1$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-(4-カルボキシベンジ

ル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 169 (ii) 72.4 mg (0.12 mmol) のメタノール (1.4 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.14 ml) を加え、50℃で 6.5 時間攪拌した。水で希釈後、1 N 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1で溶出) にて精製し、表題化合物 34.5 mg (収率 49%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.21-2.28 (2H, m), 2.71-2.76 (1H, m), 4.63 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.81 (1H, s), 5.01 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.25 (2H, s), 6.28-6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.69-6.76 (2H, m), 7.42-7.47 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90-7.97 (1H, m), 8.11 (2H, d, J=8.0 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 588 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -45.5° (c=0.44, 22℃, メタノール)

化合物 170: (i) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (4 - (4 - カルバモイルベンジル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 169 (iii) 69 mg (0.12 mmol) の塩化メチレン (1.4 ml) 溶液に BOP 試薬 52 mg (0.12 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、アンモニア水 8.6 μl (0.14 mmol) および N-メチルモルホリン 15 μl (0.14 mmol) を加え、3.5 時間攪拌した。水で希

釈後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝10：1で展開）にて精製し、表題化合物34.5mg（収率49%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.21–2.29 (2H, m), 2.72–2.76 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.23 (2H, s), 6.26–6.31 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.68–6.77 (2H, m), 7.41–7.54 (5H, m), 7.78–7.87 (6H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 587 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -40.3^\circ$  ( $c=0.33$ , 22°C, メタノール)

化合物171: (i) 2-(4-ブロモフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン

化合物138(i) 200mg (0.83mmol)、炭酸カリウム518mg (3.75mmol) および4-(ブロモメチル)ピリジン臭酸塩316mg (1.25mmol) を用い、化合物108(ii)と同様にして表題化合物153mg（収率56%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.90 (2H, s), 7.23 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.55–7.57 (3H, m), 7.89–7.92 (2H, m), 8.64–8.66 (2H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 333 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(4-(ピリジン-4-イルメチル)-3(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン-2-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、100mg (0.34mmol)、化合物171 (i) 121mg (0.37mmol)、酢酸パラジウム15mg (0.07mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン42mg (0.14mmol) およびトリエチルアミン0.19ml (1.36mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物32mg (収率17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.21–2.29 (2H, m), 2.70–2.75 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.90 (2H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.21–6.27 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.71–6.75 (2H, m), 7.24–7.27 (2H, m), 7.39–7.43 (3H, m), 7.52–7.54 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.87–7.96 (3H, m), 8.63–8.65 (2H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 544 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -42.9^\circ$  ( $c=0.73$ , 23°C, メタノール)

化合物172: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イルベンジル)-5(1H,4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 200mg (0.83mmol)、60%水素化ナトリウム50mg (1.25mmol) および4-(4-(ブロモメチル)フェニル)-1,2,3-チアジアゾール318mg (1.25mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物294mg (収率85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.31 (2H, s), 7.57 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.15 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.64 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 417 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R,3S,5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-

メチル-6-(4-(4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イルベンジル)-5(1H,4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、85mg (0.29mmol)、化合物172(i) 145mg (0.35mmol)、酢酸パラジウム13mg (0.07mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン35mg (0.11mmol) およびトリエチルアミン0.16ml (1.16mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物14mg (収率7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.21-2.30 (2H, m), 2.72-2.76 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 5.25 (2H, s), 6.26-6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 6.68-6.77 (2H, m), 7.39-7.47 (3H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 7.87-7.90 (3H, m), 8.07 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 628 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -38.3^\circ$  ( $c=0.35$ , 23°C, メタノール)

化合物173: (i) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(4-シアノベンジル)-5(1H,4H)-テトラゾロン

化合物120(i) 200mg (0.77mmol)、60%水素化ナトリウム46mg (1.15mmol) および4-シアノベンジルブロミド227mg (1.15mmol) を用い、化合物114(i)と同様にして表題化合物244mg (収率84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.35 (2H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.67-7.74 (2H, m), 7.89 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 375 ( $\text{M}^++1$ )

(i i) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (3-フルオロ-4-(4-(4-シアノベンジル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン-1-イル) フェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、120mg (0.41mmol)、化合物173(i) 168mg (0.45mmol)、酢酸パラジウム18mg (0.08mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン50mg (0.16mmol) およびトリエチルアミン0.23ml (1.63mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物52mg (収率22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.21-2.30 (2H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.88 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 5.23 (2H, s), 6.32-6.36 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 7.23-7.25 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.56 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 587 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 42.5^\circ$  ( $c=0.62$ , 23°C, メタノール)

化合物174: (i) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 4-(ピリジン-4-イルメチル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン

化合物120(i) 200mg (0.77mmol)、60%水素化ナトリウム93mg (2.33mmol) および4-(ブロモメチル)ピリジン臭酸塩293mg (1.16mmol) を用い、化合物114(i)と同様にして表題化合物188mg (収率70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.19 (2H, s), 7.33 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 8.66

(2 H, d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) : 352 ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 -  
(3-フルオロ-4-(4-(ピリジン-4-イルメチル)-5(1H, 4H)  
-テトラゾロン-1-イル)フェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4  
-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、120 mg (0.41 mmol)、化合物174 (i) 158 mg (0.45 mmol)、酢酸パラジウム18 mg (0.08 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン50 mg (0.16 mmol) およびトリエチルアミン0.23 ml (1.63 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物41 mg (収率18%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.81 (3H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 2.23-2.30 (2H, m), 2.73-2.77 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J = 13.6 \text{ Hz}$ ), 4.89 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J = 13.6 \text{ Hz}$ ), 5.19 (2H, s), 6.32-6.42 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J = 16.0 \text{ Hz}$ ), 6.68-6.78 (2H, m), 7.23-7.48 (6H, m), 7.79 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.66 (2H, d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) : 563 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 37.4^\circ$  ( $c = 0.73$ , 23°C, メタノール)

化合物175 : (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル)  
- 3-メチル-6-(キノリン-6-イル) - 1-(1H-1, 2, 4-トリア  
ゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、85 mg (0.29 mmol)、6-ブロモキノリン72 mg (0.35 mmol)、酢酸パラジウム13 mg (0.06 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン35 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン0.16 ml (1.16 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして

表題化合物 40 mg (収率 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.27–2.31 (2H, m), 2.77–2.82 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 4.88 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.6$  Hz), 6.38–6.44 (1H, m), 6.63 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.70–6.78 (2H, m), 7.36–7.47 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.79–7.88 (3H, m), 8.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J=2.8$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 421 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -54.4^\circ$  ( $c=0.65$ , 22°C, メタノール)

化合物 176: (i) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 108 (i) 200 mg (0.83 mmol)、60%水素化ナトリウム 50 mg (1.25 mmol) および 4-(ブロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン 300 mg (1.25 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 151 mg (収率 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.15 (2H, s), 7.31 (2H, s), 7.64 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 402 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(4-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、120 mg (0.41 mmol)、化合物 176 (i) 150 mg (0.37 mmol)、酢酸パラジウム 18 mg (0.08 mmol)、トリ



ス(2-メチルフェニル)ホスフィン50mg(0.16mmol)およびトリエチルアミン0.23ml(1.63mmol)を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物12mg(収率5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.21–2.30 (2H, m), 2.73–2.77 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.28–6.32 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.69–6.75 (2H, m), 7.31 (2H, s), 7.41–7.43 (1H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.86–7.88 (3H, m)

MS (FAB $^+$ ): 613 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -38.6^\circ$  ( $c=0.79$ , 22°C, メタノール)

化合物177: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–6–(4–(1, 2, 3–チアジアゾール–4–イル)フェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物1、100mg(0.34mmol)、4–(4–プロモフェニル)–1, 2, 3–チアジアゾール82mg(0.34mmol)、酢酸パラジウム23mg(0.10mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン62mg(0.20mmol)およびトリエチルアミン0.26ml(2.04mmol)を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物17mg(収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.21–2.31 (2H, m), 2.74–2.78 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.32–6.36 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.69–6.75 (2H, m), 7.42

− 7.45 (1H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.63 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 454 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -48.3^\circ$  ( $c=0.79$ , 22°C, メタノール)

化合物 178 : (2R, 3S, 5E) − 2 − (2, 4 − ジフルオロフェニル) − 3 − メチル − 6 − (キノキサリン − 6 − イル) − 1 − (1H − 1, 2, 4 − トリアゾール − 1 − イル) − 5 − ヘキセン − 2 − オール

化合物 1、100mg (0.34mmol)、6 − ブロモキノキサリン 71mg (0.34mmol)、酢酸パラジウム 15mg (0.07mmol)、トリス (2 − メチルフェニル) ホスフィン 42mg (0.14mmol) およびトリエチルアミン 0.19ml (1.36mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 40mg (収率 28%) を得た。

<sup>1</sup>H − NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.85 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.25 − 2.35 (2H, m), 2.80 − 2.84 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.91 (1H, s), 5.04 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.49 − 6.55 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.74 − 6.78 (2H, m), 7.42 − 7.47 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.86 − 7.89 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.77 (1H, s), 8.81 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 422 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -60.8^\circ$  ( $c=0.36$ , 22°C, メタノール)

化合物 179 : (i) 4 − (4 − ブロモフェニル) − 2 − (4 − シアノ − 2 − フルオロベンジル) − 3 (2H, 4H) − 1, 2, 4 − トリアゾロン

化合物 130 (i) 230mg (1mmol)、酢酸 0.29ml (5mmol)、ホルムアミジン酢酸塩 520mg (5mmol)、炭酸カリウム 414

mg (3 mmol) および 4-シアノ-2-フルオロベンジルブロミド 320 mg (1.5 mmol) を用い、化合物 130 (ii) と同様にして表題化合物 251 mg (収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.15 (2H, s), 7.41 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.44–7.52 (4H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.74 (1H, m)

MS (FAB $^+$ ): 373 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (2 - (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4-トリアゾロン-4-イル) フェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 179 (i) 98 mg (0.26 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 36 mg (収率 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.18–2.32 (2H, m), 2.70–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.23–6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.39–7.51 (8H, m), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 586 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -45.9^\circ$  ( $c=0.63$ , 26°C, メタノール)

化合物 180: (i) 1 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 2 (1H, 3H) - イミダゾロン

化合物 147 (i) 357 mg (1.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 72 mg (1.8 mmol) および 4-シアノ-2-フルオロベンジルブロミド 416 mg (1.95 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 338 mg (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.94 (2H, s), 6.42 (1H, dd,  $J=0.9$  and 3.1 Hz), 6.60 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.38–7.55 (7H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 372 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (3 - (4-シアノ-2-フルオロベンジル) - 2 (1H, 3H) - イミダゾロン-1-イル) フェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 180 (i) 97 mg (0.26 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) および トリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 25 mg (収率 15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.16–2.32 (2H, m), 2.68–2.77 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.95 (2H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 6.18–6.26 (1H, m), 6.39 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.38–7.55 (8H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 585 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -42.0^\circ$  ( $c=1.08$ , 25°C, メタノール)

化合物 181 : (i) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 120 (i) 194 mg (0.75 mmol)、60%水素化ナトリウム 36 mg (0.9 mmol) および 4-シアノ-2-フルオロベンジルブロミド 208 mg (0.98 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 189 mg (収率 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.30 (2H, s), 7.41-7.58 (6H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 392 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(4-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、142 mg (0.48 mmol)、化合物 181 (i) 189 mg (0.48 mmol)、酢酸パラジウム 11 mg (0.05 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 30 mg (0.10 mmol) およびトリエチルアミン 0.14 ml (1.00 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 52 mg (収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.20-2.32 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.89 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 5.30 (2H, s), 6.30-6.38 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.23-7.57 (7H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 605 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -41.9^\circ$  ( $c=0.7$ , 27°C, メタノール)

化合物 182 : (i) 1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 120 (i) 194 mg (0.75 mmol)、60%水素化ナトリウム 90 mg (2.25 mmol) および 2-(ブromoメチル)ピリジン臭酸塩 285 mg (1.13 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 210 mg (収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.34 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.44-7.51 (3H, m), 7.73 (1H, dt,  $J=1.7$  and  $7.7\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 350 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(4-(ピリジン-2-イルメチル)-5 (1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、176 mg (0.6 mmol)、化合物 182 (i) 210 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム 14 mg (0.06 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 37 mg (0.12 mmol) およびトリエチルアミン 0.17 ml (1.20 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 52 mg (収率 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.19-2.32 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.88 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 5.35 (2H, s), 6.29-6.38 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.68-6.78 (2H, m), 7.22-7.29 (3H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.39-7.46 (1H, m), 7.49 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dt,  $J=1.7$  and  $7.8\text{ Hz}$ ), 7.79

(1 H, s), 7.88 (1 H, s), 8.62 (1 H, d,  $J=4.8$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 563 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -44.9^\circ$  ( $c=1.17$ , 27°C, メタノール)

化合物183: (i) 1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-3-イルメチル)-5 (1 H, 4 H)-テトラゾロン

化合物120 (i) 194 mg (0.75 mmol)、60%水素化ナトリウム90 mg (2.25 mmol) および3-(ブロモメチル)ピリジン臭酸塩285 mg (1.13 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物154 mg (収率59%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.21 (2 H, s), 7.35 (1 H, dd,  $J=4.8$  and 7.8 Hz), 7.41-7.51 (3 H, m), 7.82 (1 H, dt,  $J=1.8$  and 7.8 Hz), 8.64 (1 H, dd,  $J=1.4$  and 4.6 Hz), 8.75 (1 H, d,  $J=1.4$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 350 ( $M^++1$ )

(ii) (2 R, 3 S, 5 E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)-5 (1 H, 4 H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、129 mg (0.44 mmol)、化合物183 (i) 154 mg (0.44 mmol)、酢酸パラジウム10 mg (0.04 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン27 mg (0.09 mmol) およびトリエチルアミン0.13 ml (0.88 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物52 mg (収率19%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3 H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.19-2.32 (2 H, m), 2.72-2.78 (1 H, m), 4.61 (1 H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.88 (1 H, s), 5.01

(1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.21 (2H, s), 6.28–6.37 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.68–6.78 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=4.8$  and 7.8 Hz), 7.39–7.47 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.82 (1H, dt,  $J=1.7$  and 7.8 Hz), 7.88 (1H, s), 8.64 (1H, dd,  $J=1.4$  and 4.8 Hz), 8.75 (1H, d,  $J=1.4$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 563 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -49.0^\circ$  ( $c=0.48$ , 25°C, メタノール)

化合物184 : (i) 1-(4-ブロモフェニル)-2-イミダゾリジノン

化合物147 (i) 239 mg (1 mmol)、無水塩化コバルト (II) 260 mg (2 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 380 mg (10 mmol) を用い、化合物160 (i) と同様にして表題化合物120 mg (収率50%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.56–3.61 (2H, m), 3.88–3.93 (2H, m), 5.10–5.20 (1H, brs), 7.44 (4H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 241 ( $M^++1$ )

(ii) 1-(4-ブロモフェニル)-3-(4-シアノベンジル)-2-イミダゾリジノン

化合物184 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 28 mg (0.7 mmol) および4-シアノベンジルブロミド 147 mg (0.75 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物112 mg (収率63%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.38–3.42 (2H, m), 3.79–3.84 (2H, m), 4.52 (2H, s), 7.42–7.50 (6H, m), 7.65 (2H, d,  $J=8.2$  Hz)



MS (FAB<sup>+</sup>) : 356 (M<sup>+</sup>+1)

(iii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (3 - (4 - シアノベンジル) - 2 - イミダゾリジノン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、93mg (0.31mmol)、化合物184 (ii) 112mg (0.31mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン19mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.63mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物39mg (収率22%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.15-2.30 (2H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 3.40 (2H, dd, J=8.1 and 9.7 Hz), 3.85 (2H, dd, J=8.1 and 9.7 Hz), 4.53 (2H, s), 4.61 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.80 (1H, s), 4.99 (1H, d, J=13.9 Hz), 6.11-6.20 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 569 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -50.2° (c=0.5, 24°C, メタノール)

化合物185 : (i) 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) - 2 - イミダゾリジノン

化合物184 (i) 164mg (0.68mmol)、60%水素化ナトリウム38mg (0.95mmol) および4-シアノ-2-フルオロベンジルブロミド217mg (1.02mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にし

て表題化合物 235 mg (収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.45–3.52 (2H, m), 3.79–3.84 (2H, m), 4.57 (2H, s), 7.36–7.57 (7H, m)

MS (FAB $^+$ ): 374 ( $\text{M}^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–6–(4–(3–(4–シアノ–2–フルオロベンジル)–2–イミダゾリジノン–1–イル)フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、184 mg (0.63 mmol)、化合物 185 (ii) 235 mg (0.63 mmol)、酢酸パラジウム 14 mg (0.06 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 38 mg (0.12 mmol) およびトリエチルアミン 0.18 ml (1.26 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 85 mg (収率 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 2.14–2.30 (2H, m), 2.68–2.75 (1H, m), 3.44–3.49 (2H, m), 3.82–3.87 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.63 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 4.80 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 6.10–6.20 (1H, m), 6.40 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.67–6.77 (2H, m), 7.33 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.36–7.50 (3H, m), 7.50 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 587 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -45.8^\circ$  ( $c = 1.09$ , 26°C, メタノール)

化合物 186: (i) 1–(4–ブロモ–2–メトキシカルボニルフェニル)–5 (1H, 4H)–テトラゾロン

2-アミノ-4-ブロモ安息香酸メチル 4.6 g (20 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (60 ml) 溶液にトリホスゲン 1.96 g (6.6 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈後、減圧下セライトを用いて濾過し、濾液の溶媒を留去した。この残渣にアジドトリメチルシラン 6 ml (45.2 mmol) を加え、110°Cで24時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え生じる沈殿を減圧下濾取し、表題化合物 1.4 g (収率 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.85 (3H, s), 7.45 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=2.3$  and 8.4 Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.3$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 299 ( $M^++1$ )

(ii) 1-(4-ブロモ-2-メトキシカルボニルフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 186 (i) 1.4 g (4.68 mmol)、60%水素化ナトリウム 262 mg (6.56 mmol) および4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド 1.12 ml (7.02 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 1.45 g (収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.70 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.25 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J=2.2$  and 8.4 Hz), 8.18 (1H, d,  $J=2.2$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 473 ( $M^++1$ )

(iii) 1-(4-ブロモ-2-カルバモイルフェニル)-4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物 186 (ii) 168 mg (0.36 mmol) に7Nアンモニアメタノール溶液 2.5 ml (17.5 mmol) を加え、室温で2日間攪拌した。

溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）にて精製し、表題化合物 49 mg（収率 30%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.17 (2H, s), 5.60–5.74 (1H, brs), 6.13–6.27 (1H, brs), 7.24 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (3H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=2.2$  and  $8.5\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>): 458 ( $\text{M}^++1$ )

(iv) (2R, 3S, 5E)–6–(3–カルバモイル–4–(4–(4–トリフルオロメトキシベンジル)–5 (1H, 4H)–テトラゾロン–1–イル)フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、79 mg (0.27 mmol)、化合物 186 (i) 123 mg (0.27 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 16 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.08 ml (0.54 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 76 mg（収率 42%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.19–2.32 (2H, m), 2.70–2.76 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 4.90 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 5.90–6.00 (1H, brs), 6.30–6.40 (2H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.68–6.78 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.38–7.47 (4H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=1.8$  and  $8.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 671 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -40.0^\circ$  ( $c=0.82$ , 28°C, メタノール)

化合物 187 : (2R, 3S, 5E) - 6 - (3 - シアノ - 4 - (4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 186 (iv) 41mg (0.06mmol) の塩化メチレン (1ml) 溶液にピリジン 15 $\mu$ l (0.18mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 17 $\mu$ l (0.12mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水および 5% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1 で展開) にて精製し、表題化合物 32mg (収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.22-2.34 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.21 (2H, s), 6.32-6.44 (1H, m), 6.47 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.69-6.79 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=1.7$  and 8.5 Hz), 7.78-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ) : 653 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 41.2^\circ$  ( $c=0.82$ , 28 $^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 188 : (i) 1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン

4 - トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート 1.16g (5.69mmol) およびアジドトリメチルシラン 1.5ml (11.4mmol) を用い、化合物 108 (i) と同様にして表題化合物 926mg (収率 66%) を無色粉

末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 14.6–14.9 (1H, brs)

MS (FAB $^+$ ): 247 ( $M^++1$ )

(ii) 1-(4-ブロモベンジル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物188 (i) 123 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム24 mg (0.6 mmol) および4-ブロモベンジルブロミド163 mg (0.65 mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物136 mg (収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 5.14 (2H, s), 7.32–7.37 (4H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J=9.2$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 415 ( $M^++1$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イルメチル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、92 mg (0.31 mmol)、化合物188 (ii) 136 mg (0.33 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン19 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.09 ml (0.63 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物71 mg (収率36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 0.78 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.16–2.30 (2H, m), 2.69–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.82 (1H, s), 5.00

(1 H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.17 (2 H, s), 6.21–6.30 (1 H, m), 6.44 (1 H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.79 (2 H, m), 7.33–7.45 (7 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 8.02 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 628 (M<sup>+</sup>+1)

$[\alpha]_D -42.4^\circ$  ( $c=0.46$ , 26°C, メタノール)

化合物 189: (i) (2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–2–(4–メトキシベンジルオキシ)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン

60%水素化ナトリウム 113 mg (2.83 mmol) の N, N–ジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液に室温にて化合物 1、400 mg (1.41 mmol) の N, N–ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を加えた。30 分間撹拌した後、4–メトキシベンジルクロリド 0.39 ml (2.83 mmol) を加え、室温で 12 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈後、3 回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン=1：1で溶出）にて精製し、表題化合物 563 mg (収率 97%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94 (3 H, dd,  $J=2.9$  and 7.0 Hz), 1.41–1.50 (1 H, m), 2.08–2.18 (1 H, m), 2.60–2.68 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.59 (1 H, d,  $J=10.5$  Hz), 4.69 (1 H, d,  $J=10.5$  Hz), 4.93–5.05 (3 H, m), 5.14 (1 H, d,  $J=15.4$  Hz), 5.62–5.73 (1 H, m), 6.80–6.88 (2 H, m), 6.92 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.28 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42–7.49 (1 H, m), 7.85 (1 H, s), 8.00 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 414 (M<sup>+</sup>+1)

(i i) (2R, 3S) - 4 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 4 - (4-メトキシベンジルオキシ) - 3-メチル-5 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - ペンタナル

化合物189 (i) 485 mg (1.17 mmol) のテトラヒドロフラン (9 ml) および水 (5 ml) 混合溶液に四酸化オスミウム4%水溶液0.75 g (0.12 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム1 g (4.68 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) にて精製し、表題化合物320 mg (収率66%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (3H, dd, J=2.7 and 6.8 Hz), 1.94 (1H, ddd, J=1.9, 7.8 and 16.6 Hz), 2.63-2.77 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.48 (1H, d, J=10.5 Hz), 4.70 (1H, d, J=10.5 Hz), 4.96 (1H, d, J=15.3 Hz), 5.28 (1H, d, J=15.3 Hz), 6.86-6.98 (4H, m), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.44 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.06 (1H, s), 9.57 (1H, t, J=1.9 Hz)

MS (TSP): 416 (M<sup>+</sup>+1)

(i i i) (2R, 3S, 5E) - 6-シアノ-2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-メトキシベンジルオキシ) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン

ジエチル (シアノメチル) ホスホネート240 μl (1.49 mmol) の無水テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてブチルリチウム0.93 ml (1.49 mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。これに化合物189 (i i) 617 mg (1.49 mmol) の無水テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を加え、-78℃で3時間攪拌した。水を加えクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去



し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：3で溶出）にて精製し、表題化合物554mg（収率85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92–0.94 (3H, m), 1.57–1.66 (1H, m), 2.09–2.13 (1H, m), 2.71–2.76 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.49 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 4.75 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 4.94 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 5.22 (1H, d,  $J=18.4\text{ Hz}$ ), 5.26 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 6.50–6.58 (1H, m), 6.88–6.93 (4H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38–7.40 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, s)

(iv) (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–2–(4–メトキシベンジルオキシ)–3–メチル–6–(1H–テトラゾール–5–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン

化合物189 (iii) 552mg (1.26mmol) のトルエン (3.7ml) 溶液に、トリメチルアルミニウムトルエン溶液1.26ml (2.52mmol) およびアジドトリメチルシラン334 $\mu$ l (2.52mmol) を加え、80℃で12時間攪拌した。水を加えクエンチした後、1N塩酸で中性にし、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝10：1で溶出）にて精製し、表題化合物435mg（収率72%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96–0.99 (3H, m), 1.73–1.75 (1H, m), 2.14–2.18 (1H, m), 2.76–2.81 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.47 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 4.77 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 4.97 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 5.34 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 6.73–7.00 (5H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45–7.49 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.24 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 482 (M<sup>+</sup>+1)

(v) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2 - (4-メトキシベンジルオキシ) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6 - (2 - (4-トリフルオロメトキシベンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル) - 5-ヘキセン

化合物189 (iv) 150 mg (0.31 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド 60  $\mu$ l (0.37 mmol) および炭酸カリウム 65 mg (0.37 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。水を加えクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で3回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：4で溶出) にて精製し、表題化合物96 mg (収率47%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.96-0.99 (3H, m), 1.63-1.69 (1H, m), 2.21-2.23 (1H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=10.4 Hz), 4.72 (1H, d, J=10.4 Hz), 5.02 (1H, d, J=15.0 Hz), 5.20 (1H, d, J=15.0 Hz), 5.70 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=16.4 Hz), 6.72-6.79 (1H, m), 6.84-6.91 (4H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45-7.47 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.02 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 656 (M<sup>+</sup>+1)

(vi) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 6 - (2 - (4-トリフルオロメトキシベンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物189 (v) 97 mg (0.15 mmol) のアセトニトリル (4 ml

1) および水 (0.4 ml) 混合溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) 322 mg (0.59 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。飽和重曹水を用いクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4 で展開) にて精製し、表題化合物 57 mg (収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.80 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.25–2.29 (2H, m), 2.75–2.79 (1H, m), 4.59 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.88 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 5.72 (2H, s), 6.52 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.68–6.76 (2H, m), 6.91–6.97 (1H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.37–7.43 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.86 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 536 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -20.4^\circ$  ( $c=1.00$ , 23°C, メタノール)

化合物 190 : (i) 4-(ブロモメチル) ベンゼンスルホンアミド

4-(ブロモメチル) ベンゼンスルホニルクロライド 270 mg (1 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) に溶液に 28% アンモニア水 0.12 ml を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、表題化合物 250 mg (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 4.61 (2H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (EI) : 249 ( $\text{M}^+$ )

(ii) 1-(4-アミノスルホニルベンジル) - 4-(4-ブロモフェニル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン

化合物 108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60% 水素化ナトリウム 30 mg (0.75 mmol) および化合物 190 (i) 150 mg (0.

6 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 125 mg (収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5.31 (2H, s), 7.57–7.61 (2H, m), 7.67–7.71 (2H, m), 7.85–7.95 (4H, m)

MS (EI): 409 ( $\text{M}^+$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)–6–(4–(4–(4–アミノスルホニルベンジル)–5(1H, 4H)–テトラゾロン–1–イル)フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、98 mg (0.33 mmol)、化合物 190 (ii) 167 mg (0.41 mmol)、酢酸パラジウム 13 mg (0.06 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 35 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン 0.09 ml (0.65 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 30 mg (収率 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.19–2.30 (2H, m), 2.71–2.77 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.93 (2H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 5.25 (2H, s), 6.25–6.32 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.38–7.43 (1H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.85 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.86 (1H, s), 7.94 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 623 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 191: (i) (2R, 3S, 5E)–6–(2–(4–シアノベンジル)–2H–テトラゾール–5–イル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)

ル) - 2 - (4-メトキシベンジルオキシ) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン

化合物189 (iv) 120 mg (0.25 mmol)、4-シアノベンジ  
ルブロミド59 mg (0.30 mmol) および炭酸カリウム52 mg (0.3  
0 mmol) を用い、化合物189 (v) と同様にして表題化合物57 mg (収  
率38%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96-0.99 (3H, m),  
1.64-1.70 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 2.80  
-2.83 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.56 (1H, d, J=1  
0.4 Hz), 4.73 (1H, d, J=10.4 Hz), 5.00 (1H, d,  
J=15.2 Hz), 5.21 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.76 (2  
H, s), 6.37 (1H, d, J=16.4 Hz), 6.72-6.80 (1  
H, m), 6.85-6.91 (4H, m), 7.26-7.33 (2H, m),  
7.43-7.51 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.  
03 (1H, s), 8.06 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 597 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (2 - (4-シアノベンジル) - 2H-  
テトラゾール-5-イル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル  
- 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オ  
ール

化合物191 (i) 57 mg (0.19 mmol)、硝酸二アンモニウムセ  
リウム (IV) 210 mg (0.38 mmol) を用い、化合物189 (vi)  
と同様にして表題化合物32 mg (収率71%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.80 (3H, d, J=5.6  
Hz), 2.26-2.31 (2H, m), 2.76-2.80 (1H, m),  
4.59 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.88 (1H, s), 4.98  
(1H, d, J=13.8 Hz), 5.78 (2H, s), 6.52 (1H, d,  
J=16.0 Hz), 6.68-6.77 (2H, m), 6.90-6.98

(1 H, m), 7.38–7.44 (1 H, m), 7.46 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.68 (2 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.78 (1 H, s), 7.86 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 477 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -44.4^\circ$  ( $c=1.00$ , 24°C, メタノール)

化合物 192: (i) (2R, 3S, 5E)–6–(4–シアノ–2–フルオロフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–2–(4–メトキシベンジルオキシ)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン

ジエチル 4–シアノ–2–フルオロベンジルホスホネート 150 mg (0.55 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下–78°Cにてブチルリチウム 0.35 ml (0.55 mmol) を滴下し、同温で30分間攪拌した。これに化合物 189 (ii) 229 mg (0.55 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を–78°Cにて滴下し、同温で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を用いクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2で溶出) にて精製し、表題化合物 242 mg (収率 83%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90 (3 H, dd,  $J=2.4$  and 6.8 Hz), 1.55–1.65 (1 H, m), 2.05–2.15 (1 H, m), 2.68–2.77 (1 H, m), 3.75 (3 H, s), 4.47 (1 H, d,  $J=10.3$  Hz), 4.70 (1 H, d,  $J=10.3$  Hz), 4.92 (1 H, d,  $J=15.4$  Hz), 5.18 (1 H, d,  $J=15.4$  Hz), 6.16–6.25 (1 H, m), 6.34 (1 H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.78–6.83 (4 H, m), 7.18–7.45 (6 H, m), 7.83 (1 H, s), 8.00 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 671 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D +38.8^\circ$  ( $c=1.11$ , 25°C, メタノール)

(i i) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物192 (i) 53mg (0.1mmol) および硝酸二アンモニウムセリウム (IV) 219mg (0.4mmol) を用い、化合物189 (vi) と同様にして表題化合物27mg (収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.25-2.34 (2H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 4.90 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 6.45-6.53 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=1.4$  and  $10.0$  Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 7.53 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 413 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -50.4^\circ$  ( $c=0.7$ , 26°C, メタノール)

化合物193: (i) 3, 4-ビス (1H-イミダゾール-1-イル) - 1-ブロモベンゼン

1-ブロモ-3, 4-ジフロロベンゼン965mg (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) およびイミダゾール1.02g (15mmol) を用い、化合物66 (i) と同様にして、表題化合物875mg (収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.72 (2H, s), 7.11 (2H, s), 7.32-7.44 (3H, m), 7.62-7.78 (2H, m)

MS (EI): 288 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (3, 4-ビス(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物193(i) 145mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物73mg (収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.20-2.34 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.99 (1H, s), 5.02 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.32-6.43 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.62-6.80 (4H, m), 7.09 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.40-7.58 (6H, m), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 518 ( $\text{M}^++1$ )

化合物194: (i) 3, 4-ビス(1H-ピラゾール-1-イル) - 1-ブロモベンゼン

1-ブロモ-3, 4-ジフロロベンゼン965mg (5mmol)、60%水素化ナトリウム400mg (10mmol) およびピラゾール1.02g (15mmol) を用い、化合物66(i)と同様にして、表題化合物765mg (収率53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.28-6.35 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.56-7.63 (2H, m), 7.77 (2H, s), 7.89 (1H, s)

MS (TSP): 288 ( $\text{M}^++1$ )



(i i) (2R, 3S, 5E) - 6 - (3, 4-ビス(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物194 (i) 145mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物65mg (収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.18-2.34 (2H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.36-6.41 (1H, m), 6.50 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.62-6.80 (2H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.65-7.75 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 518 ( $M^++1$ )

化合物195: (i) 5-(4-ブロモフェニル) - 2 - (4-フルオロベンジル) - 2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール225mg (1mmol)、60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) および4-フルオロベンジルブロミド0.25ml (2mmol) を用い、化合物44 (i) と同様にして表題化合物202mg (収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.77 (2H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.35-7.46 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (TSP): 333 ( $M^++1$ )

(i i) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (2 - (4-フルオロベンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物195 (i) の表題化合物166mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物77mg (収率56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.83 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.76 (2H, s), 6.25-6.40 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63-6.80 (2H, m), 7.07 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 7.38-7.47 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 546 ( $\text{M}^++1$ )

化合物196: (i) 5 - (4-ブロモフェニル) - 2 - (4-シアノベンジル) - 2H-テトラゾール

5 - (4-ブロモフェニル) - 1H-テトラゾール225mg (1mmol)、60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) および4-シアノベンジルブロミド392mg (2mmol) を用い、化合物44 (i) と同様にして表題化合物129mg (収率38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.87 (2H, s), 7.51 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (TSP): 340 ( $\text{M}^++1$ )

(i i) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物196 (i) の表題化合物170mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物72mg (収率52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.86 (2H, s), 6.25-6.40 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.63-6.80 (2H, m), 7.40-7.57 (5H, m), 7.69 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.07 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 553 ( $\text{M}^++1$ )

化合物197 (i) 5 - (4-ブロモフェニル) - 2 - (2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル) - 2H-テトラゾール

5 - (4-ブロモフェニル) - 1H-テトラゾール225mg (1mmol)、60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) および2-フルオロ-4-トリフルオロベンジルブロミド0.3ml (2mmol) を用い、化合物44 (i) と同様にして表題化合物233mg (収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.93 (2H, s), 7.40-7.45 (3H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.01 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)

MS (TSP) : 400 ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (2 - (2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物197(i)の表題化合物200mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol)を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物82mg (収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.93 (2H, s), 6.23-6.40 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63-6.80 (2H, m), 7.33-7.52 (6H, m), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.07 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB $^+$ ) : 601 ( $M^+ + 1$ )

化合物198: (i) 5 - (4-ブロモフェニル) - 2 - (3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル) - 2H-テトラゾール

5 - (4-ブロモフェニル) - 1H-テトラゾール225mg (1mmol)、60%水素化ナトリウム80mg (2mmol) および3-フルオロ-4-トリフルオロベンジルブロミド0.3ml (2mmol)を用い化合物44(i)と同様にして表題化合物244mg (収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.85 (2H, s), 7.21-7.32 (2H, m), 7.60-6.8 (3H, m), 8.01 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (TSP) : 400 ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 6 - (4 - (2 - (3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル) - 2H-テトラゾール-5-イル) フェニル) - 3-メチル-1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物198 (i) の表題化合物200mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物85mg (収率56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.7$  Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 6.36 (2H, s), 6.23-6.40 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63-6.80 (2H, m), 7.22-7.38 (2H, m), 7.39-7.54 (3H, m), 7.63 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.07 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB $^+$ ) : 601 ( $M^+ + 1$ )

化合物199 : (i) 5 - (4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 1H-テトラゾール

4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル1g (5mmol) のブタノール(10ml) 溶液に、アジ化ナトリウム430mg (6.6mmol) および酢酸0.4mlを加え、18時間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈し、1N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる結晶を濾取し、表題化合物980mg (収率81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.42–7.53 (2H, m), 8.03 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ )

MS (TSP): 242 ( $M^++1$ )

(ii) 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール

化合物199 (i) の表題化合物242 mg (1 mmol)、60%水素化ナトリウム80 mg (2 mmol) および4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド0.3 ml (2 mmol) を用い、化合物44 (i) と同様にして表題化合物244 mg (収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.85 (2H, s), 7.21–7.53 (6H, m), 8.02 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ )

MS (TSP): 417 ( $M^++1$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物199 (ii) 209 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物92 mg (収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 2.18–2.36 (2H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 4.81 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.84 (2H, s), 6.23–6.40 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 6.63–6.80 (2H, m), 7.17–7.28 (4H, m), 7.33–7.52 (3H,

m), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) : 630 ( $M^+ + 1$ )

化合物200: (i) 5-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール

化合物199 (i) 242 mg (1 mmol)、60%水素化ナトリウム80 mg (2 mmol) および4-シアノベンジルブロミド392 mg (2 mmol) を用い、化合物44 (i) と同様にして表題化合物185 mg (収率52%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.90 (2H, s), 7.44 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, t,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ )

MS (TSP) : 358 ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物200 (i) 179 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物83 mg (収率58%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ ), 4.88 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ ), 5.91 (2H, s), 6.23-6.40 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ ), 6.63-6.80

(2 H, m), 7.22 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38–7.50 (1 H, m), 7.52 (2 H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.69 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.79 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 8.04 (1 H, t,  $J=7.2$  Hz)  
 MS (FAB<sup>+</sup>): 558 ( $M^++1$ )

化合物201: (i) 5-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール

化合物199 (i) 242 mg (1 mmol)、60%水素化ナトリウム80 mg (2 mmol) および2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルヨード0.61 ml (5 mmol) を用い、化合物44 (i) と同様にして表題化合物202 mg (収率57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.29 (2 H, t,  $J=13.1$  Hz), 6.05 (1 H, tt,  $J=3.0$  and 53.0 Hz), 7.65 (2 H, m), 8.05 (1 H, d,  $J=8.7$  Hz)

MS (TSP): 356 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物201 (i) 178 mg (0.5 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物88 mg (収率62%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82 (3 H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.18–2.36 (2 H, m), 2.64–2.81 (1 H, m), 4.60 (1 H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.90 (1 H, s), 5.04



(1 H, d,  $J = 14.4$  Hz), 5.27 (2 H, t,  $J = 13.1$  Hz), 6.08 (1 H, tt,  $J = 3.0$  and  $50.0$  Hz), 6.23–6.48 (2 H, m), 6.63–6.80 (2 H, m), 7.22–7.36 (2 H, m), 7.42–7.58 (1 H, m), 7.81 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 8.00–8.16 (1 H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 570 ( $M^+ + 1$ )

化合物 202 : (i) 4-ブロモベンズチオアミド

4-ブロモベンゾニトリル 5.4 g (27 mmol) およびジエチルジチオホスフェート 23 ml (136 mmol) の水 (5 ml) およびイソプロピルアルコール (10 ml) の混合溶液を 1 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 で溶出) にて精製し、表題化合物 3.75 g (収率 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.00–7.28 (1 H, m), 7.52–7.78 (1 H, m), 7.55 (2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.75 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz)

MS (TSP) : 217 ( $M^+ + 1$ )

(ii) 3-(4-ブロモフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

化合物 202 (i) 1.3 g (6 mmol) およびヨウ化メチル 1 g (7 mmol) のアセトン (13 ml) 溶液を 40 °C にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残査をエタノール 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.6 ml、硫酸 0.06 ml および N-ホルミルヒドラジン 600 mg (10 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を留去し得られる残査を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残査にアセトンを加え生じた沈殿を濾取し、表題化合物 1.12 g (収率 83%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.60 (2 H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.93 (2 H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.21 (1 H, s)

MS (TSP) : 223 ( $M^+ + 1$ )

(iii) 3-(4-ブロモフェニル)-1-(4-トリフルオロメトキシベン  
ジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

化合物202 (iii) 223 mg (1 mmol)、60%水素化ナトリウム  
80 mg (2 mmol) および4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド  
0.28 ml (2 mmol) を用い、化合物44 (i) と同様にして表題化合物30  
5 mg (収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.37 (2H, s), 7.24  
(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.  
56 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J=8.4$  Hz),  
8.09 (1H, s)

MS (EI) : 396 ( $M^+$ )

(iv) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-  
メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(1  
-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-  
3-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73 mg (0.25 mmol)、化合物202 (iii) 176  
mg (0.44 mmol)、酢酸パラジウム6 mg (0.03 mmol)、トリ  
ス(2-メチルフェニル)ホスフィン15 mg (0.05 mmol) およびトリ  
エチルアミン0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物10の場合と同様  
にして表題化合物73 mg (収率48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=6.0$   
Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m),  
4.62 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.81 (1H, s), 5.01  
(1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.38 (2H, s), 6.27-6.38  
(1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.63-6.80  
(2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38-7.48

(5 H, m), 7.78 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 8.04 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.09 (1 H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 610 ( $M^++1$ )

化合物 203: (i) 5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-テトラゾール

4-トリフルオロメトキシベンゾニトリル 1.15 g (5 mmol)、アジ化ナトリウム 400 mg (6 mmol) および酢酸 0.4 ml を用い、化合物 199 (i) と同様にして表題化合物 966 mg (84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.38 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.13 (2 H, d,  $J=9.0$  Hz)

MS (TSP): 231 ( $M^++1$ )

(ii) 2-(4-ブロモベンジル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-テトラゾール

化合物 203 (i) の表題化合物 410 mg (1.78 mmol)、60%水素化ナトリウム 80 mg (2 mmol) および 4-ブロモベンジルブロミド 500 mg (2 mmol) を用い、化合物 44 (i) と同様にして表題化合物 478 mg (収率 67%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.76 (2 H, s), 7.30 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.53 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.17 (2 H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (TSP): 400 ( $M^++1$ )

(iii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イルメチル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 203 (ii) 200 m

g (0.5 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス  
(2-メチルフェニル) ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエ  
チルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様に  
して表題化合物 89 mg (収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78 (3H, d,  $J=5.4$  Hz), 2.18–2.36 (2H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 4.59 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.78 (2H, s), 6.23–6.40 (1H, m), 6.43 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.25–7.45 (7H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, d,  $J=6.9$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 612 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 204: (i) 2-(4-ブロモベンジル)-2H-テトラゾール (化合物 A) および 1-(4-ブロモベンジル)-1H-テトラゾール (化合物 B)  
: 1H-テトラゾール 140 mg (2 mmol)、60%水素化ナトリウム 80 mg (2 mmol) および 4-ブロモベンジルブロミド 500 mg (2 mmol) を用い、化合物 44 (i) と同様にして表題化合物 (A) 225 mg (収率 47%) および (B) 205 mg (収率 43%) を得た。

化合物 (A):  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.76 (2H, s), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.52 (1H, s)

MS (TSP): 238 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 (B):  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.56 (2H, s), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.51 (1H, s)

MS (TSP): 238 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-

メチル-6-(4-(2H-テトラゾール-2-イルメチル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物204(ii)(A) 119mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物81mg (収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.79 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.60 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.82 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.77 (2H, s), 6.23-6.40 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63-6.80 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.50 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 452 ( $\text{M}^++1$ )

化合物205: (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1H-テトラゾール-1-イルメチル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物204(ii)(B) 119mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物77.6mg (収率69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.18-2.36 (2H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.85 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.56 (2H, s), 6.23-6.40

(1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.22–7.48 (5H, m), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.50 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 452 ( $M^+ + 1$ )

化合物206: (i) 6-ブromo-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-アミノ-5-ブromoピリジン1.73g (10mmol) および4-(トリフルオロメトキシ)フェナシルブロミド3.4g (12mmol) を用い、化合物81(i)と同様にして表題化合物2.77g (収率78%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.25 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.27 (1H, s)

MS (EI): 355 ( $M^+$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物206(i) 177mg (0.5mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物31mg (収率22%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=8.1$  Hz), 2.18–2.36 (2H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 4.41 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 4.92 (1H, s), 5.03 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 6.20–6.33 (1H, m), 6.38

(1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.22–7.53 (4H, m), 7.57 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.70–8.12 (6H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 570 ( $M^++1$ )

化合物207 : (i) 5-ブロモ-1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) インドール

5-ブロモインドール588mg (3mmol)、4-トリフルオロベンジルブロミド0.54ml (3.66mmol) および60%水素化ナトリウム144mg (3.6mmol) を用い、化合物63 (i) と同様にして表題化合物788mg (67%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.28 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.03–7.20 (6H, m), 7.25 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.78 (1H, s)

MS (TSP) : 370 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) -2-(2, 4-ジフルオロフェニル) -3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -6-(1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) インドール-5-イル) -5-ヘキセン-2-オール

化合物1、73mg (0.25mmol)、化合物207 (i) 167mg (0.45mmol)、酢酸パラジウム6mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン15mg (0.05mmol) およびトリエチルアミン0.07ml (0.5mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物67mg (収率46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.20–2.33 (2H, m), 2.70–2.77 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.77 (1H, s), 4.99 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.30 (2H, s), 6.12–6.21

(1H, m), 6.53 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 6.56 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 6.62–6.77 (2H, m), 7.02–7.22 (6H, m), 7.23–7.31 (1H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s)  
 MS (FAB<sup>+</sup>): 583 ( $M^++1$ )

化合物208: (i) (2R, 3S, 5E)–6–(2–(4–アミノスルホニルベンジル)–2H–テトラゾール–5–イル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–2–(4–メトキシベンジルオキシ)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン

化合物189 (iv) 120mg (0.25mmol)、化合物190

(i) 75mg (0.30mmol) および炭酸カリウム52mg (0.30mmol) を用い、化合物189 (v) と同様にして表題化合物37mg (収率23%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=4.8$  Hz), 1.64–1.66 (1H, m), 2.19–2.22 (1H, m), 2.78–2.81 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.56 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 4.73 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 5.00 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 5.76 (2H, s), 6.37 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.71–6.79 (1H, m), 6.85–6.90 (4H, m), 7.25–7.27 (2H, m), 7.46–7.48 (3H, m), 7.87 (1H, s), 7.91 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.03 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 651 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–6–(2–(4–アミノスルホニルベンジル)–2H–テトラゾール–5–イル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール



化合物190 (i) 36 mg (0.06 mmol)、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) 121 mg (0.22 mmol) を用い、化合物189 (vi) と同様にして表題化合物24 mg (収率82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.25–2.33 (2H, m), 2.75–2.79 (1H, m), 4.59 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.86 (1H, s), 4.98 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 5.79 (2H, s), 6.52 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.68–6.77 (2H, m), 6.90–6.99 (1H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=8.2$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 531 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -34.9^\circ$  ( $c=0.88$ , 24°C, メタノール)

化合物209: (i) 4-(メチルチオ)ベンジルブロミド

4-(メチルチオ)ベンジルアルコール154 mg (1 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に四臭化炭素497 mg (1.5 mmol) およびトリフェニルホスフィン315 mg (1.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1で溶出) にて精製し、表題化合物156 mg (収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.21 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.2$  Hz)

MS (EI): 216 ( $\text{M}^+$ )

(ii) 1-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メチルチオベンジル)-5-(1H, 4H)-テトラゾロン

化合物108 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム

△24mg (0.6mmol) および化合物209 (i) 109mg (0.6mmol) を用い、化合物114 (i) と同様にして表題化合物126mg (収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.25 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

MS (FAB $^+$ ): 377 ( $\text{M}^++1$ )

(iii) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-6-(4-(4-(4-メチルチオベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物1、88mg (0.3mmol)、化合物209 (ii) 124mg (0.33mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.08ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物77mg (収率43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.20-2.28 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.65-2.70 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 5.13 (2H, s), 6.23-6.32 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.67-6.78 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.36-7.47 (5H, m), 7.78 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

MS (FAB $^+$ ): 590 ( $\text{M}^++1$ )

化合物210: (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル)

－3－メチル－6－（4－（4－（4－メチルスルホニルベンジル）－5（1H，4H）－テトラゾロン－1－イル）フェニル）－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－5－ヘキセン－2－オール

化合物209、47mg（0.08mmol）をテトラヒドロフラン－水（3：1）2mlに溶解した後、氷冷下、OXONE 123mg（0.2mmol）を加え、同温で2.5時間攪拌した。水を加え反応を終了させた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝25：1で展開）にて精製し、表題化合物37mg（収率74％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：0.81（3H，d， $J=6.1\text{Hz}$ ），2.21－2.30（2H，m），2.71－2.77（1H，m），3.04（3H，s），4.62（1H，d， $J=14.1\text{Hz}$ ），4.83（1H，s），5.00（1H，d， $J=14.1\text{Hz}$ ），5.27（2H，s），6.25－6.33（1H，m），6.46（1H，d， $J=15.6\text{Hz}$ ），6.67－6.78（2H，m），7.39－7.45（1H，m），7.46（2H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ），7.65（2H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ），7.78（1H，s），7.86（1H，s），7.87（2H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ），7.98（2H，d， $J=8.5\text{Hz}$ ）

MS（FAB $^+$ ）：622（ $\text{M}^++1$ ）

化合物211：（i）1－（4－ブロモフェニル）－4－（キノリン－8－イルメチル）－5（1H，4H）－テトラゾロン

化合物108（i）120mg（0.5mmol）、60％水素化ナトリウム24mg（0.6mmol）および8－（ブロモメチル）キノリン111mg（0.5mmol）を用い、化合物114（i）と同様にして表題化合物167mg（収率87％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：5.95（2H，s），7.44－7.70（5H，m），7.81－7.93（3H，m），8.17－8.20（1H，m），8.95－8.98（1H，m）

MS (FAB<sup>+</sup>) : 382 (M<sup>+</sup>+1)

(i i) (2R, 3S, 5E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 6 - (4 - (4 - (キノリン - 8 - イルメチル) - 5 (1H, 4H) -  
テトラゾロン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール  
- 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、88mg (0.3mmol)、化合物211(i) 126mg (0.33mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.08ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物32mg (収率18%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81 (3H, d, J=6.1 Hz), 2.18-2.30 (2H, m), 2.71-2.76 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.82 (1H, s), 5.00 (1H, d, J=14.0 Hz), 5.96 (2H, s), 6.24-6.32 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.39-7.58 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.78 (1H, s), 7.82-7.95 (4H, m), 8.18-8.22 (1H, m), 8.98-9.01 (1H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 595 (M<sup>+</sup>+1)

化合物212: (i) 2 - (4-ブロモフェニル) - 4 - (4-シアノベンジ  
ル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン

化合物138(i) 120mg (0.5mmol)、炭酸カリウム83mg (0.6mmol) および4-シアノベンジルブロミド98mg (0.5mmol) を用い、化合物108(ii)と同様にして表題化合物167mg (収率85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.94 (2H, s), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.53 (1H, s), 7.55 (2H, d,

255

$J = 9.3 \text{ Hz}$ ),  $7.70$  ( $2 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ),  $7.89$  ( $2 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) :  $355$  ( $M^+ + 1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (4 - (4 - シアノベンジル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物1、 $88 \text{ mg}$  ( $0.3 \text{ mmol}$ )、化合物212 (i)  $117 \text{ mg}$  ( $0.33 \text{ mmol}$ )、酢酸パラジウム  $7 \text{ mg}$  ( $0.03 \text{ mmol}$ )、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン  $18 \text{ mg}$  ( $0.06 \text{ mmol}$ ) およびトリエチルアミン  $0.08 \text{ ml}$  ( $0.6 \text{ mmol}$ ) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物  $61 \text{ mg}$  (収率  $36\%$ ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :  $0.81$  ( $3 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ),  $2.18 - 2.25$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $2.70 - 2.74$  ( $1 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $4.62$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 14.4 \text{ Hz}$ ),  $4.81$  ( $1 \text{ H}$ ,  $s$ ),  $4.94$  ( $2 \text{ H}$ ,  $s$ ),  $5.00$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 14.4 \text{ Hz}$ ),  $6.19 - 6.28$  ( $1 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $6.45$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16.1 \text{ Hz}$ ),  $6.67 - 6.78$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $7.39 - 7.45$  ( $3 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $7.46$  ( $2 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ),  $7.52$  ( $1 \text{ H}$ ,  $s$ ),  $7.69$  ( $2 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ),  $7.78$  ( $1 \text{ H}$ ,  $s$ ),  $7.87$  ( $1 \text{ H}$ ,  $s$ ),  $7.90$  ( $2 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>) :  $568$  ( $M^+ + 1$ )

化合物213 : (i) 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シアノベンジル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン

化合物130 (i)  $211 \text{ mg}$  ( $0.75 \text{ mmol}$ )、酢酸  $0.22 \text{ ml}$  ( $3.75 \text{ mmol}$ )、ホルムアミジン酢酸塩  $390 \text{ mg}$  ( $3.75 \text{ mmol}$ )、炭酸カリウム  $155 \text{ mg}$  ( $1.1 \text{ mmol}$ ) および4-シアノベンジルブロミド

220 mg (1.1 mmol) を用い、化合物 130 (ii) と同様にして表題化合物 68 mg (収率 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.07 (2H, s), 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.70 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 355 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E) - 6 - (4 - (2 - (4 - シアノベンジル) - 3 (2H, 4H) - 1, 2, 4 - トリアゾロン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール

化合物 1、59 mg (0.2 mmol)、化合物 213 (i) 67 mg (0.19 mmol)、酢酸パラジウム 5 mg (0.02 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 12 mg (0.04 mmol) およびトリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 38 mg (収率 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.18 - 2.30 (2H, m), 2.70 - 2.78 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 5.07 (2H, s), 6.23 - 6.35 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.67 - 6.78 (2H, m), 7.38 - 7.57 (7H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.70 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 568 ( $M^++1$ )

化合物 214: (i) 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - シアノベンジル) - 2 (1H, 3H) - イミダゾロン

化合物 147 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 30 mg (0.6 mmol) および 4-シアノベンジルブロミド 98 mg (0.5 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして表題化合物 113 mg (収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.91 (2H, s), 6.31 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.51–7.58 (4H, m), 7.66 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 354 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)–6–(4–(3–(4–シアノベンジル)–2 (1H, 3H)–イミダゾロン–1–イル)フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–ヘキセン–2–オール

化合物 1、73 mg (0.25 mmol)、化合物 214 (i) 97 mg (0.28 mmol)、酢酸パラジウム 6 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 15 mg (0.05 mmol) およびトリエチルアミン 0.07 ml (0.5 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 45 mg (収率 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.18–2.32 (2H, m), 2.70–2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.81 (1H, s), 4.92 (2H, s), 5.00 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 6.18–6.27 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.38–7.45 (5H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 567 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 215 : (i) 2-(4-アミノスルホニルベンジル)-5-(4-ブロモフェニル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール 113 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 24 mg (0.6 mmol) および化合物 190 (i) 150 mg (0.6 mmol) を用い、化合物 44 (i) と同様にして表題化合物 103 mg (収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.88 (2H, s), 7.56 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.00 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)  
 MS (FAB $^+$ ): 394 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(2-(4-アミノスルホニルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、59 mg (0.2 mmol)、化合物 215 (i) 71 mg (0.18 mmol)、酢酸パラジウム 5 mg (0.02 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 12 mg (0.04 mmol) およびトリエチルアミン 0.06 ml (0.4 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 24 mg (収率 22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.18-2.31 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.78 (2H, s), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 5.88 (2H, s), 6.31-6.38 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.68-6.78 (2H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.96 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J=8.$



3 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 607 (M<sup>+</sup>+1)

化合物 216 : (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール 225 mg (1 mmol)、4-シアノ-2-フルオロベンジルブロミド 257 mg (1.2 mmol) および 60%水素化ナトリウム 48 mg (1.2 mmol) を用い、化合物 44

(i) と同様にして表題化合物 326 mg (収率 91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.93 (2H, s), 7.39-7.52 (3H, m), 7.63 (2H, td, J=1.9 and 8.2 Hz), 8.01 (2H, td, J=1.9 and 8.2 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 358 (M<sup>+</sup>+1)

(ii) (2R, 3S, 5E)-6-(4-(2-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、88 mg (0.3 mmol)、化合物 216 (i) 107 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) および トリエチルアミン 0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 43 mg (収率 25%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.81 (3H, d, J=5.8 Hz), 2.20-2.32 (2H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.84 (1H, s), 5.01 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.93 (2H, s), 6.31-6.38 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.38-7.52 (6H, m), 7.79 (1H, s), 7.

8.7 (1H, s), 8.07 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 571 ( $M^++1$ )

化合物 217: (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール 225 mg (1 mmol)、2-(ブロモメチル)ピリジン臭酸塩 304 mg (1.2 mmol) および 60%水素化ナトリウム 48 mg (1.2 mmol) を用い、化合物 44 (i) と同様にして表題化合物 143 mg (収率 45%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.98 (2H, s), 7.23 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.60-7.78 (3H, m), 8.03 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=4.9$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 316 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、88 mg (0.3 mmol)、化合物 217 (i) 143 mg (0.45 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) および トリエチルアミン 0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 39 mg (収率 24%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.18-2.32 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.83 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 5.98 (2H, s), 6.30-6.38 (1H, m), 6.48 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67-6.78

(2 H, m), 7.19 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.25–7.30 (1 H, m), 7.39–7.49 (3 H, m), 7.71 (1 H, dt,  $J=1.8$  and 7.8 Hz), 7.78 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 8.10 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.63 (1 H, d,  $J=3.9$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 529 ( $M^++1$ )

化合物 218 : (i) 5-(4-ブロモフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール 225 mg (1 mmol)、4-トリフルオロメチルベンジルブロミド 287 mg (1.2 mmol) および 60%水素化ナトリウム 48 mg (1.2 mmol) を用い、化合物 44 (i) の場合と同様にして表題化合物 337 mg (収率 88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.86 (2 H, s), 7.53 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.62 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.66 (2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (2 H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 383 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、88 mg (0.3 mmol)、化合物 218 (i) 138 mg (0.36 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン 0.08 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 49 mg (収率 27%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3 H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.19–2.31 (2 H, m), 2.72–2.78 (1 H, m),

4. 62 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4. 83 (1H, s), 5. 00 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 5. 86 (2H, s), 6. 30–6. 38 (1H, m), 6. 48 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6. 67–6. 78 (2H, m), 7. 39–7. 47 (3H, m), 7. 53 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 66 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 78 (1H, s), 7. 87 (1H, s), 8. 07 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 596 ( $M^++1$ )

化合物 219 : (i) 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール 122 mg (0. 5 mmol)、2-(ブロモメチル)ピリジン臭酸塩 152 mg (0. 6 mmol) および炭酸カリウム 138 mg (1. 0 mmol) を用い、化合物 108 (ii) の場合と同様にして表題化合物 115 mg (収率 69%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6. 02 (2H, s), 7. 22 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 7. 26–7. 31 (1H, m), 7. 43 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7. 71 (1H, td,  $J=1.8$  and 7. 7 Hz), 8. 04 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 8. 62 (1H, d,  $J=4.9$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 334 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、88 mg (0. 3 mmol)、化合物 219 (i) 100 mg (0. 3 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0. 03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 18 mg (0. 06 mmol) およびトリエチルアミン 0. 08 ml (0. 6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表

題化合物 40 mg (収率 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, d,  $J=5.8$  Hz), 2.20–2.31 (2H, m), 2.72–2.78 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.86 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 6.02 (2H, s), 6.32–6.40 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.17–7.30 (4H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.71 (1H, dt,  $J=1.8$  and 7.8 Hz), 7.79 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 8.61–8.63 (1H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 547 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 220: (i) 5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール

5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1H-テトラゾール 122 mg (0.5 mmol)、4-トリフルオロメチルベンジルブロミド 143 mg (0.6 mmol) および炭酸カリウム 83 mg (0.6 mmol) を用い、化合物 108 (ii) の場合と同様にして表題化合物 154 mg (収率 77%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.91 (2H, s), 7.42–7.45 (2H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.99–8.04 (1H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>): 401 ( $\text{M}^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 5E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロ-4-(2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール

化合物 1、59 mg (0.2 mmol)、化合物 220 (i) 80 mg (0.2 mmol)、酢酸パラジウム 5 mg (0.02 mmol)、トリス(2-メチ

ルフェニル) ホスフィン 12 mg (0.04 mmol) およびトリエチルアミン 0.06 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 40 mg (収率 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.21–2.32 (2H, m), 2.72–2.78 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.87 (1H, s), 5.01 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 5.91 (2H, s), 6.32–6.41 (1H, m), 6.45 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.67–6.78 (2H, m), 7.19–7.26 (2H, m), 7.39–7.46 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.66 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.79 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.06 (1H, t,  $J=7.8$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 614 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 221: (2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

(2R, 3S)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–2–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イルメチル) オキシラン 5.02 g (20 mmol)、1M ビニルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液 60 ml (60 mmol) およびシアン化銅 900 mg (10 mmol) を用い、化合物 1 (方法 2) の場合と同様にして表題化合物 3.71 g (収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.73–2.82 (1H, m), 4.47 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.68 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 4.82 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 5.16–5.24 (2H, m), 6.02–6.12 (1H, m), 6.69–6.76 (2H, m), 7.35–7.42 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 280 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -87.2° (c=0.32, 24°C, メタノール)

化合物222: (2R, 3S, 4E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-5-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-ペンテン-2-オール

化合物221、58.5mg (0.21mmol)、化合物68(i) 138mg (0.63mmol)、酢酸パラジウム10mg (0.04mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン26mg (0.09mmol) およびトリエチルアミン0.12ml (0.86mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物26mg (収率29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.95-3.04 (1H, m), 4.47 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.87-4.92 (2H, m), 6.61-6.64 (2H, m), 6.73-6.80 (2H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, s), 9.00 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 424 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -88.8° (c=1, 26°C, メタノール)

化合物223: (2R, 3S, 4E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(4-(2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-ペンテン-2-オール

化合物221、168mg (0.60mmol)、化合物104(i) 234mg (0.59mmol)、酢酸パラジウム14mg (0.06mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン37mg (0.12mmol) およびトリエチルアミン0.17ml (1.22mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物51mg (収率15%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.92–3.02 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.86 (1H, s), 4.88 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.81 (2H, s), 6.60 (2H, d,  $J=4.1$  Hz), 6.71–6.78 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38–7.48 (1H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.11 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 598 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -89.6^\circ$  ( $c=0.88$ , 27°C, メタノール)

化合物224: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–(4–トリフルオロメチルフェニル)–4–ペンテン–2–オール

化合物221、116 mg (0.42 mmol)、4–ヨードベンゾトリフルオリド0.13 ml (0.83 mmol)、酢酸パラジウム9 mg (0.04 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン25 mg (0.08 mmol) およびトリエチルアミン0.12 ml (0.86 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物90 mg (収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.92–3.01 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.90 (1H, s), 6.55–6.66 (2H, m), 6.72–6.78 (2H, m), 7.39–7.47 (1H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 424 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -102.1^\circ$  ( $c=0.7$ , 26°C, メタノール)

化合物225: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–(4–トリフルオロメチルフェニル)–4–ペンテン–2–オール



－3－メチル－5－フェニル－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－4－ペンテン－2－オール

化合物221、112mg（0.4mmol）、ヨードベンゼン0.09ml（0.8mmol）、酢酸パラジウム9mg（0.04mmol）、トリス（2－メチルフェニル）ホスフィン24mg（0.08mmol）およびトリエチルアミン0.12ml（0.86mmol）を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物166mg（収率75%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：0.92（3H，d， $J=6.8$  Hz），2.90－2.98（1H，m），4.47（1H，d， $J=14.4$  Hz），4.82（1H，s），4.85（1H，d， $J=14.4$  Hz），6.48（1H，dd， $J=8.7$  and 16.0 Hz），6.57（1H，d， $J=16.0$  Hz），6.70－6.77（2H，m），7.22－7.45（6H，m），7.75（1H，s），7.80（1H，s）

MS（FAB<sup>+</sup>）：356（M<sup>+</sup>+1）

$[\alpha]_D -134.5^\circ$ （ $c=0.7$ ，28°C，メタノール）

化合物226：（2R，3S，4E）－2－（2，4－ジフルオロフェニル）－5－（3－フルオロ－4－（4－（4－トリフルオロメトキシベンジル）－5（1H，4H）－テトラゾロン－1－イル）フェニル）－3－メチル－1－（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－4－ペンテン－2－オール

化合物221、162mg（0.58mmol）、化合物120（ii）250mg（0.58mmol）、酢酸パラジウム13mg（0.06mmol）、トリス（2－メチルフェニル）ホスフィン35mg（0.11mmol）およびトリエチルアミン0.17ml（1.22mmol）を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物48mg（収率13%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：0.94（3H，d， $J=6.9$  Hz），2.93－3.02（1H，m），4.43（1H，d， $J=14.4$  Hz），4.88（1H，d， $J=14.4$  Hz），4.92（1H，s），5.18（2H，s），6.55（1H，d， $J=16.0$  Hz），6.61（1H，

dd,  $J=8.5$  and  $16.0$  Hz),  $6.72-6.78$  (2H, m),  $7.25$  (2H, d,  $J=8.3$  Hz),  $7.30-7.53$  (6H, m),  $7.77$  (1H, s),  $7.81$  (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 632 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -64.1^\circ$  ( $c=0.95$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 227: (2R, 3S, 4E) - 5 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ペンテン - 2 - オール

化合物 221、95 mg (0.34 mmol)、4 - ブロモベンゼンスルホンアミド 322 mg (1.36 mmol)、酢酸パラジウム 15 mg (0.07 mmol)、トリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン 41 mg (0.13 mmol) およびトリエチルアミン 0.2 ml (1.43 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 48 mg (収率 33%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.83 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.05-3.13 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.74 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 5.78 (1H, s), 6.63 (1H, dd,  $J=8.3$  and  $16.0$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.88-6.95 (2H, m), 7.13-7.50 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.66 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.22 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 435 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -107.0^\circ$  ( $c=0.37$ ,  $25^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 228: (2R, 3S, 4E) - 5 - (4 - (4 - (4 - シアノベンジル) - 5 (1H, 4H) - テトラゾロン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチル - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ペンテン - 2 - オール

化合物 221、84 mg (0.3 mmol)、化合物 127 (i) 107 m

g (0.3 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物18 mg (収率11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.92–3.00 (1H, m), 4.47 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.85 (1H, s), 4.87 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.24 (2H, s), 6.50–6.61 (2H, m), 6.71–6.79 (2H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.53–7.58 (4H, m), 7.70 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 555 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -88.9^\circ$  ( $c=0.88$ , 24°C, メタノール)

化合物229: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–5–(ピリミジン–5–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物221、84 mg (0.3 mmol)、5-ブロモピリミジン96 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム7 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物13 mg (収率12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.95–3.04 (1H, m), 4.43 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.98 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 6.66–6.80 (3H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.79 (2H, s), 9.09 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 358 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -91.1^\circ$  ( $c=0.65$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 230 : (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5 - (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物 221、84 mg (0.3 mmol)、4-ブロモベンゾトリフルオロメトキシド 0.09 ml (0.6 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン 0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 24 mg (収率 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.90-2.98 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.84 (1H, s), 4.86 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 6.44-6.51 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.45 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 440 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -96.8^\circ$  ( $c=1.23$ ,  $27^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 231 : (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5 - (4-トリフルオロメチルチオフェニル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物 221、84 mg (0.3 mmol)、4-ブロモフェニルトリフルオロメチルスルフィド 155 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン 0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 42 mg (収率 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.8$

271

H z), 2.92–3.01 (1H, m), 4.44 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.83–4.88 (2H, m), 6.53–6.64 (2H, m), 6.71–6.78 (2H, m), 7.39–7.45 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 456 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –71.5° (c=0.84, 24°C, メタノール)

化合物232: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–(3–トリフルオロメチルフェニル)–4–ペンテン–2–オール

化合物221、103mg (0.37mmol)、3–ブロモベンゾトリフルオリド0.11ml (0.73mmol)、酢酸パラジウム8mg (0.04mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン22mg (0.07mmol) およびトリエチルアミン0.11ml (0.79mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物47mg (収率30%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.93–3.00 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.87 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.87 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.57–6.60 (2H, m), 6.71–6.79 (2H, m), 7.40–7.48 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 424 (M<sup>+</sup>+1)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –109.5° (c=0.71, 26°C, メタノール)

化合物233: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–5–(3–フルオロ–4–(1H–テトラゾール–1–イル)フェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン

－2－オール

化合物221、84mg (0.3mmol)、化合物82 (i) 88mg (0.36mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物9mg (収率6.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.95–3.04 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.89 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.95 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J=1.0, 9.0$  and  $16.0$  Hz), 6.73–6.81 (2H, m), 7.39–7.47 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 9.11 (1H, d,  $J=2.4$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 442 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -77.6^\circ$  ( $c=0.45$ , 27°C, メタノール)

化合物234: (2R, 3S, 4E)－5－(3－カルバモイル－4－(1H－テトラゾール－1－イル)フェニル)－2－(2, 4－ジフルオロフェニル)－3－メチル－1－(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)－4－ベンテン－2－オール

化合物221、84mg (0.3mmol)、化合物89 (ii) 81mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.6mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物19mg (収率14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.98–3.07 (1H, m), 4.47 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.93–4.99 (1H,

273

brs), 5.85–5.94 (1H, brs), 6.00–6.11 (1H, brs), 6.63 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.69 (1H, dd,  $J=8.0$  and  $16.0$  Hz), 6.73–6.81 (2H, m), 7.41–7.48 (1H, m), 7.50 (1H,  $J=8.3$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=1.8$  and  $8.3$  Hz), 7.78 (2H, s), 7.83 (1H, s), 9.03 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 467 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -65.7^\circ$  ( $c=0.95$ , 24°C, メタノール)

化合物235: (2R, 3S, 4E)–5–(3–シアノ–4–(1H–テトラゾール–1–イル)フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物234、19mg (0.04mmol)、ピリジン0.01ml (0.08mmol) および無水トリフルオロ酢酸0.01ml (0.12mmol) を用い、化合物187の場合と同様にして表題化合物13mg (収率71%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.98–3.07 (1H, m), 4.43 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.89 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.00 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.72–6.82 (3H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.82–7.92 (4H, m), 9.27 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 449 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -72.5^\circ$  ( $c=0.65$ , 24°C, メタノール)

化合物236: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–5–(4–(2–(2, 2, 3, 3–テトラフルオロプロピル)–2H–テトラゾール–5–イル)フェニル)–1–(1H–1, 2, 4–トリ

アゾール-1-イル)-4-ペンテン-2-オール

化合物221、84mg (0.3mmol)、化合物107 (i) 102mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物91mg (収率57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.94-3.02 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.86 (1H, s), 4.89 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.25 (2H, t,  $J=13.0$  Hz), 6.04 (1H, tt,  $J=3.0$  and 53.0 Hz), 6.60-6.63 (2H, m), 6.72-6.79 (2H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.14 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 538 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -75.5^\circ$  ( $c=1.02$ , 26°C, メタノール)

化合物237: (2R, 3S, 4E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(4-トリフルオロメチルスルホニルフェニル)-4-ペンテン-2-オール

化合物221、84mg (0.3mmol)、化合物31 (i) 104mg (0.36mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物31mg (収率21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.98-3.06 (1H, m), 4.42 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.97 (1H, s), 6.65 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.72-6.85 (3H, m), 7.



275

4.0–7.47 (1H, m), 7.68 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 488 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -65.6^\circ$  ( $c=0.82$ , 26°C, メタノール)

化合物238: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–(3–(4–(4–トリフルオロメトキシベンジル)–5 (1H, 4H)–テトラゾロン–1–イル)フェニル)–4–ペンテン–2–オール

化合物221、84mg (0.3mmol)、化合物117 (ii) 124mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.6mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物31mg (収率21%) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.92–3.00 (1H, m), 4.42 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.84 (1H, s), 4.87 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.20 (2H, s), 6.53–6.63 (2H, m), 6.71–6.78 (2H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.40–7.47 (3H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.76 (1H, s), 7.79–7.83 (2H, m), 8.00 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 614 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -70.6^\circ$  ( $c=0.92$ , 25°C, メタノール)

化合物239: (2R, 3S, 4E)–5–(3–(4–(4–シアノベンジル)–5 (1H, 4H)–テトラゾロン–1–イル)フェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物 117 (i) 120 mg (0.5 mmol)、60%水素化ナトリウム 24 mg (0.6 mmol) および 4-シアノベンジルブロミド 147 mg (0.75 mmol) を用い、化合物 114 (i) と同様にして得られる粗成績体、化合物 221 の表題化合物 113 mg (0.41 mmol)、酢酸パラジウム 9 mg (0.04 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 25 mg (0.08 mmol) および トリエチルアミン 0.12 ml (0.86 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 49 mg (収率 22%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.92–3.02 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.85 (1H, s), 4.87 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.25 (2H, s), 6.55–6.62 (2H, m), 6.71–6.78 (2H, m), 7.40–7.82 (10H, m), 8.00 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 555 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -72.0^\circ$  ( $c=0.98$ , 27°C, メタノール)

化合物 240: (i) 5-(3-ブロモフェニル)-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール

5-(3-ブロモフェニル)-1H-テトラゾール 225 g (1 mmol)、炭酸カリウム 415 mg (3 mmol) および 4-トリフルオロメトキシベンジルブロミド 0.24 ml (1.5 mmol) を用い、化合物 108 (ii) の場合と同様にして表題化合物 291 mg (収率 73%) を得た。

(ii) (2R, 3S, 4E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-(3-(2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-ペンテン-2-オール

化合物 221、84 mg (0.3 mmol)、化合物 240 (i) 103 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス

(2-メチルフェニル)ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチルアミン0.09ml (0.6mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物20mg (収率11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.92–3.02 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.83 (2H, s), 6.56–6.65 (2H, m), 6.71–6.78 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.40–7.53 (5H, m), 7.76 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.00 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 598 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -85.0^\circ$  ( $c=0.5$ , 27°C, メタノール)

化合物241: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–5–(ピリジン–3–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物221、112mg (0.4mmol)、3-ブロモピリジン0.08ml (0.8mmol)、酢酸パラジウム10mg (0.04mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン24mg (0.08mmol) およびトリエチルアミン0.12ml (0.86mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物33mg (収率23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.94–3.02 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.94 (1H, s), 6.52–6.62 (2H, m), 6.72–6.78 (2H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.40–7.46 (1H, m), 7.75–7.79 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.48 (1H, dd,  $J=1.4$  and 4.9 Hz), 8.62 (1H, d,  $J=2.2$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 357 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -121.8^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 242: (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 5 - (6-フルオロピリジン-3-イル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物 221、84 mg (0.3 mmol)、5-ブロモ-2-フルオロピリジン 0.07 ml (0.6 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン 0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 64 mg (収率 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.93-3.02 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.93 (1H, s), 6.48-6.54 (2H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.92 (1H, dd,  $J=3.0$  and 8.3 Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, dt,  $J=2.5$  and 8.3 Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.5$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 375 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -112.7^\circ$  ( $c=1.27$ ,  $26^\circ\text{C}$ , メタノール)

化合物 243: (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 5 - (4-N, N-ジメチルアミノスルホニルフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物 221、84 mg (0.3 mmol)、4-ブロモベンゼンスルホンジメチルアミド 80 mg (0.3 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン 0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 122 mg (収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$

H z), 2.71 (6H, s), 2.95–3.02 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.89 (1H, s), 6.61 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.68 (1H, dd,  $J=8.5$  and  $16.1$  Hz), 6.72–6.79 (2H, m), 7.39–7.47 (1H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 463 ( $M^++1$ )

$[\alpha]_D -73.7^\circ$  ( $c=0.82$ , 26°C, メタノール)

化合物244: (i) 4-ブロモベンゼンスルホンメチルアミド

4-ブロモベンゼンスルホンクロリド511mg (2mmol) の無水テトラヒドロフラン (3ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン0.34ml (2.4mmol) および2Mメチルアミンテトラヒドロフラン溶液1.5ml (3mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。生じる沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液の溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1で溶出) にて精製し、表題化合物395mg (収率79%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.68 (3H, s), 4.36–4.46 (1H, brs), 7.68 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 250 ( $M^++1$ )

(ii) (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4-ジフルオロフェニル)–3-メチル–5–(4-N-メチルアミノスルホンフェニル)–1–(1H-1, 2, 4-トリアゾール–1-イル)–4-ペンテン–2-オール

化合物221、84mg (0.3mmol)、化合物244 (i) 75mg (0.3mmol)、酢酸パラジウム7mg (0.03mmol)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン18mg (0.06mmol) およびトリエチル

アミン 0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 82 mg (収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.67 (3H, d,  $J=5.6$  Hz), 2.94–3.02 (1H, m), 4.33 (1H, q,  $J=5.6$  Hz), 4.44 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.89 (1H, s), 6.59 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J=8.6$  and 16.1 Hz), 6.72–6.80 (2H, m), 7.39–7.47 (1H, m), 7.56 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>): 449 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -49.0^\circ$  ( $c=0.12$ , 26°C, DMSO)

化合物 245: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–5–(2–(4–トリフルオロメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2–a]ピリジン–6–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物 221、168 mg (0.6 mmol)、化合物 206 (i) 214 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム 14 mg (0.06 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 36 mg (0.12 mmol) およびトリエチルアミン 0.18 ml (1.2 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 48 mg (収率 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.93–3.02 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.92 (1H, s), 6.44–6.53 (2H, m), 6.72–6.80 (2H, m), 7.28 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.40–7.47 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.96 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.04 (1H,

s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 556 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -46.2° (c=0.96, 26°C, メタノール)

化合物246 : (2R, 3S, 4E) - 5 - (4-シアノフェニル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物221、100mg (0.36mmol)、4-ブロモベンゾニトリル130mg (0.72mmol)、酢酸パラジウム24mg (0.11mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン65mg (0.21mmol) およびトリエチルアミン0.30ml (2.2mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物44mg (収率32%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.96-3.00 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.46 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.91 (1H, s), 6.55-6.69 (2H, m), 6.73-6.76 (2H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 381 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -109.9° (c=0.99, 23°C, メタノール)

化合物247 : (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-5-(キノリン-3-イル) - 1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物221、50mg (0.18mmol)、3-ブロモキノリン49μl (0.36mmol)、酢酸パラジウム12mg (0.05mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン33mg (0.11mmol) およびトリエチルアミン0.15ml (1.08mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物37mg (収率51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.00–3.05 (1H, m), 4.50 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.96 (1H, s), 6.72–6.79 (4H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.55 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.68 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.77–7.83 (3H, m), 8.08–8.11 (2H, m), 9.02 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 407 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 116.4^\circ$  ( $c=0.68$ , 24°C, メタノール)

化合物248: (2R, 3S, 4E)–5–(4–カルバモイルフェニル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物221、70mg (0.25mmol)、4–ブロモベンズアミド100mg (0.50mmol)、酢酸パラジウム17mg (0.05mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン46mg (0.11mmol) およびトリエチルアミン0.21ml (1.08mmol) を用い、化合物2の場合と同様にして表題化合物41mg (収率41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=7.2$  Hz), 3.15–3.19 (1H, m), 4.50 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.86–4.90 (2H, m), 6.57–6.63 (1H, m), 6.69 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 6.78–6.81 (1H, m), 6.90–6.94 (1H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.84 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.21 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 399 ( $M^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 89.7^\circ$  ( $c=0.76$ , 24°C, メタノール)

化合物249: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)



－3－メチル－1－（1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル）－5－（4－（4－（4－トリフルオロメトキシベンジル）－5（1H, 4H）－テトラゾロン－1－イル）フェニル）－4－ペンテン－2－オール

化合物221、48mg（0.17mmol）のN,N－ジメチルホルムアミド（1ml）溶液に化合物115（i） 178mg（0.50mmol）、パラジウム（II）クロリド6mg（0.05mmol）、1,3－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン23mg（0.11mmol）および炭酸水素ナトリウム58mg（1.08mmol）を加え、80℃で3日間攪拌した。反応混合液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール＝8：4：1にて展開）を用いて精製し、表題化合物9mg（収率9％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：0.93（3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ）, 2.93－2.98（1H, m）, 4.47（1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ）, 4.84（1H, s）, 4.87（1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ）, 5.19（2H, s）, 6.54－6.56（2H, m）, 6.72－6.76（2H, m）, 7.23－7.26（2H, m）, 7.40－7.46（1H, m）, 7.50－7.55（4H, m）, 7.77（1H, s）, 7.80（1H, s）, 7.91（2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ）

MS（FAB<sup>+</sup>）：614（M<sup>+</sup>+1）

$[\alpha]_D -49.2^\circ$ （ $c=0.92$ , 24℃, メタノール）

化合物250：（2R, 3S, 4E）－2－（2, 4－ジフルオロフェニル）－3－メチル－5－（6－（1H－テトラゾール－1－イル）ピリジン－3－イル）－1－（1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル）－4－ペンテン－2－オール

化合物221、30mg（0.11mmol）のN,N－ジメチルホルムアミド（0.6ml）溶液に化合物79（i） 36mg（0.16mmol）、パラダサイクル10mg（0.01mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミ

ド 35 mg (0.11 mmol) および酢酸ナトリウム 18 mg (0.22 mmol) を加え、80°C で 2 日間攪拌した。反応混合液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し得られる残査をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール = 8 : 4 : 1 にて展開）を用いて精製し、表題化合物 7 mg（収率 16%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.00–3.04 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.97 (1H, s), 6.59–6.80 (4H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 7.78–7.82 (2H, m), 8.00–8.01 (2H, m), 8.53 (1H, s), 9.53 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 425 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D -107.6^\circ$  ( $c=1.08$ , 24°C, 塩化メチレン)

化合物 251: (2R, 3S, 4E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–5–(キノリン–6–イル)–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物 221、50 mg (0.18 mmol)、6–ブロモキノリン 74 mg (0.36 mmol)、酢酸パラジウム 12 mg (0.05 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 33 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 34 mg（収率 47%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.99–3.04 (1H, m), 4.50 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.88–4.92 (2H, m), 6.63–6.79 (4H, m), 7.38–7.49 (2H, m), 7.74–7.77 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.83–7.90 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J=$

2. 8 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 407 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -104.2° (c=1.05, 24°C, メタノール)

化合物 252 : (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-5-(ピリジル-4-イル) - 1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物 221、50 mg (0.18 mmol)、4-ブロモピリジン塩酸塩 70 mg (0.36 mmol)、酢酸パラジウム 12 mg (0.05 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 33 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン 0.20 ml (1.43 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 18 mg (収率 29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.95-2.99 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.86 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.92 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.72-6.76 (3H, m), 7.29 (2H, d, J=4.4 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.56 (2H, d, J=4.4 Hz)

MS (FAB<sup>+</sup>) : 357 (M<sup>+</sup>+1)

[α]<sub>D</sub> -102.0° (c=0.48, 24°C, メタノール)

化合物 253 : (i) 4-ブロモ-N-メチルベンズアミド

4-ブロモ安息香酸 500 mg (2.5 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に 1-(3-(ジアミノメチル)プロピル)-3-エチルカルボジイミド-塩酸塩 477 mg (2.5 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 336 mg (2.5 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に 2M メチルアミンテトラヒドロフラン溶液 3.7 ml (7.4 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる結晶をヘキサンで洗浄し、表題化合物 448 mg (収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.90 (3H, s), 7.61 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

MS (EI): 213 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -  
メチル - 5 - (4-N-メチルカルバモイルフェニル) - 1 - (1H-1, 2,  
4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物 221、50 mg (0.18 mmol)、化合物 253 (i) 57 mg (0.27 mmol)、酢酸パラジウム 12 mg (0.05 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン 33 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) を用い、化合物 10 の場合と同様にして表題化合物 41 mg (収率 56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.90-2.93 (1H, m), 3.02 (3H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 4.46 (1H, d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 4.85-4.88 (2H, m), 6.15-6.17 (1H, m), 6.56-6.59 (2H, m), 6.74-6.77 (2H, m), 7.45-7.48 (3H, m), 7.72-7.81 (4H, m)

MS (FAB $^+$ ): 413 ( $\text{M}^+ + 1$ )

$[\alpha]_D - 101.2^\circ$  ( $c=0.78$ , 24°C, メタノール)

化合物 254: (i) 4-ブromo-N, N-ジメチルベンズアミド

4-ブromo安息香酸 500 mg (2.5 mmol)、1-(3-(ジアミノメチル)プロピル)-3-エチルカルボジイミド-塩酸塩 477 mg (2.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 336 mg (2.5 mmol) および 2M ジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 3.7 ml (7.4 mmol) を用い、化合物 253 (i) の場合と同様にして表題化合物 393 mg (収率 69

%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.97 (3H, s), 3.10 (3H, s), 7.30 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

MS (EI): 228 ( $\text{M}^+$ )

(ii) (2R, 3S, 4E) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 5 - (4-N, N-ジメチルカルバモイルフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物221、50 mg (0.18 mmol)、化合物254 (i) 61 mg (0.27 mmol)、酢酸パラジウム12 mg (0.05 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン33 mg (0.11 mmol) およびトリエチルアミン0.15 ml (1.08 mmol) を用い、化合物10の場合と同様にして表題化合物66 mg (収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.96-2.99 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.46 (1H, d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, s), 4.87 (1H, d,  $J=14.4\text{ Hz}$ ), 6.55-6.56 (2H, m), 6.72-6.77 (2H, m), 7.39-7.46 (5H, m), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, s)

MS (FAB $^+$ ): 427 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -75.4^\circ$  ( $c=1.01$ , 24°C, メタノール)

化合物255: (2R, 3S, 4E) - 5 - (2, 1, 3-ベンゾキサゾール-5-イル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-メチル-1- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 4-ペンテン-2-オール

化合物221、50 mg (0.18 mmol)、5-ブロモ-2, 1, 3-ベンゾキサゾール43 mg (0.22 mmol)、酢酸パラジウム12 mg (0.05 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン33 mg (0.11

mmol) およびトリエチルアミン 0.20 ml (1.43 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 23 mg (収率 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.99–3.04 (1H, m), 4.45 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.90 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.97 (1H, s), 6.65–6.86 (4H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.78–7.88 (3H, m)

MS (FAB $^+$ ): 398 ( $\text{M}^++1$ )

$[\alpha]_D -75.0^\circ$  ( $c=1.16$ , 26°C, メタノール)

化合物 256: (2R, 3S, 4E)–5–(5–シアノピリジン–3–イル)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–3–メチル–1–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)–4–ペンテン–2–オール

化合物 221、84 mg (0.3 mmol)、3–ブロモ–5–シアノピリジン 110 mg (0.6 mmol)、酢酸パラジウム 7 mg (0.03 mmol)、トリス(2–メチルフェニル)ホスフィン 18 mg (0.06 mmol) およびトリエチルアミン 0.09 ml (0.6 mmol) を用い、化合物 2 の場合と同様にして表題化合物 16 mg (収率 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.96–3.06 (1H, m), 4.42 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 6.67–6.81 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.39–7.46 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.82 (1H, d,  $J=1.8$  Hz)

MS (FAB $^+$ ): 382 ( $\text{M}^++1$ )

化合物 257: (2R, 3S, 5E)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)

－3－メチル－6－（4－（1H－テトラゾール－5－イル）フェニル）－1－  
（1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル）－5－ヘキセン－2－オール

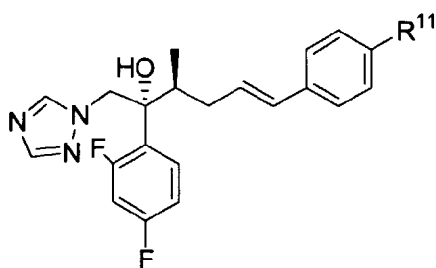
化合物105 (ii) 101 mg (0.19 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) に溶解し、40℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、2度水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し得られる残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1で展開）にて精製し、表題化合物44 mg（収率53%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.18–2.36 (2H, m), 2.64–2.81 (1H, m), 4.66 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J=14.1$  Hz), 5.86 (1H, s), 6.23–6.40 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 6.63–6.80 (2H, m), 7.38–7.44 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.96 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.97 (1H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>): 438 ( $\text{M}^++1$ )

実施例に記載の各化合物の構造は下記表1～8に示されるとおりである。

表 1



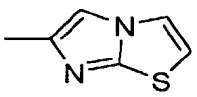
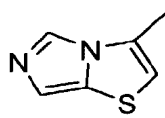
化合物	R <sup>11</sup>
2	H
3	CF <sub>3</sub>
4	CN
6	OCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
7	OCF <sub>3</sub>
8	SCH <sub>3</sub>
9	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
11	SCF <sub>3</sub>
13	OCH <sub>3</sub>
14	CH <sub>3</sub>
17	F
21	Cl
25	NO <sub>2</sub>
26	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
27	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
29	
30	



表 1(つづき)

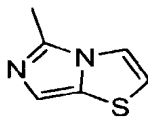
化合物	R <sup>11</sup>
31	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
32	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
33	CH <sub>2</sub> OH
34	CO <sub>2</sub> H
35	CHO
36	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
37	CONHBn
38	NHCO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu
39	COCH <sub>3</sub>
40	CHF <sub>2</sub>
41	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
42	OCHF <sub>2</sub>
43	OH
45	
46	CH(OH)CH <sub>3</sub>
47	CH=N(OH)
48	CONH <sub>2</sub>
49	CH=N(OCH <sub>3</sub> )
50	NH <sub>2</sub>
51	CH=N(OCH <sub>2</sub> F)
55	CH <sub>2</sub> NHC(S)SCH <sub>3</sub>
57	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
58	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
59	OCH <sub>2</sub> F
60	SCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H

表 1(つづき)

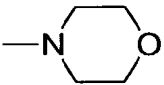
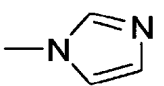
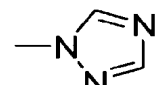
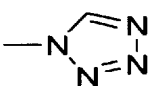
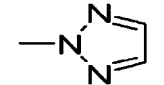
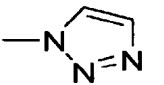
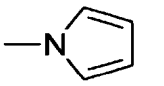
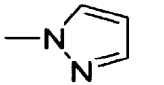
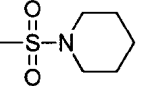
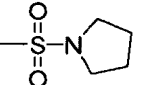
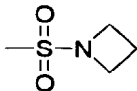
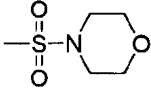
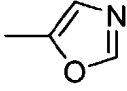
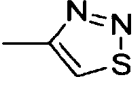
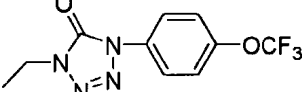
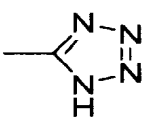
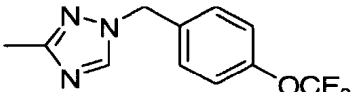
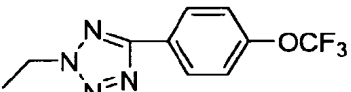
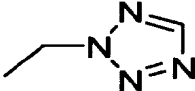
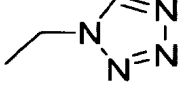
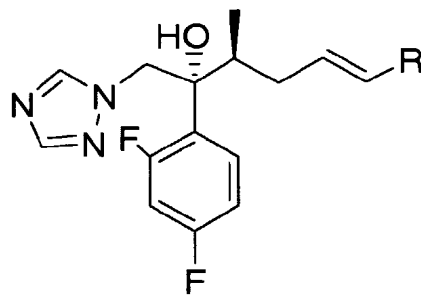
化合物	R <sup>11</sup>
61	SCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
62	SCH <sub>2</sub> F
64	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	OCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
74	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
75	
76	

表 1(つづき)

化合物	R <sup>11</sup>
77	
78	
167	
177	
188	
257	
202	
203	
204	
205	

294

表 2



化合物	R
1	H
5	
10	
12	
16	
22	
28	
56	
63	
79	

表 2(つづき)

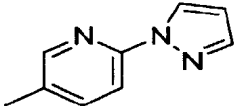
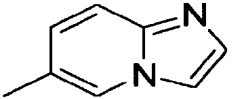
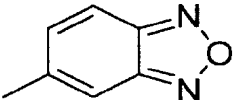
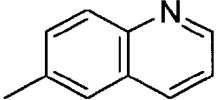
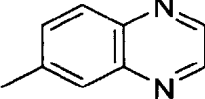
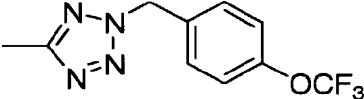
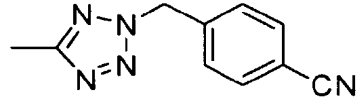
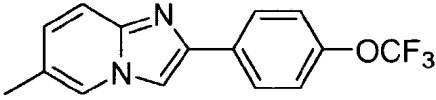
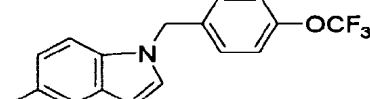
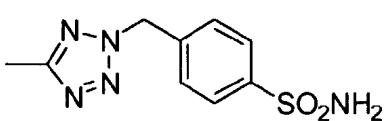
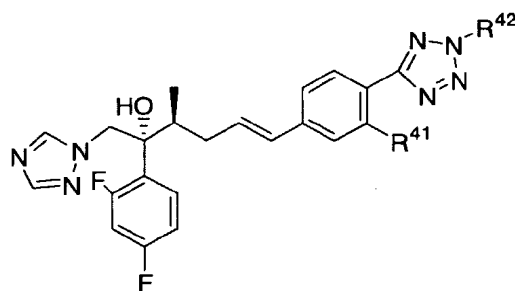
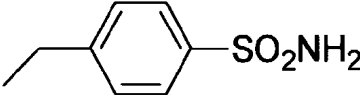
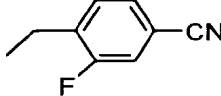
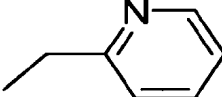
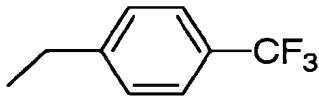
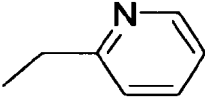
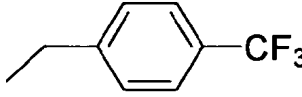
化合物	R
80	
81	
168	
175	
178	
189	
191	
206	
207	
208	

表 3



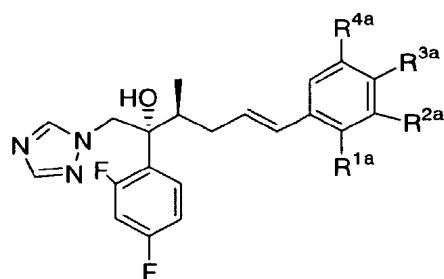
化合物	R <sup>41</sup>	R <sup>42</sup>
44	H	CH <sub>3</sub>
104	H	
105	H	
106	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
107	H	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
195	H	
196	H	
197	H	
198	H	
199	F	
200	F	

表 3(つづき)

化合物	R <sup>41</sup>	R <sup>42</sup>
201	F	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
215	H	
216	H	
217	H	
218	H	
219	F	
220	F	

298

表 4



化合物	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>
15	Cl	H	Cl	H
18	H	F	H	H
19	F	H	F	H
20	H	F	F	F
23	NO <sub>2</sub>	H	H	H
24	H	NO <sub>2</sub>	H	H
52	H	CF <sub>3</sub>	H	H
53	CF <sub>3</sub>	H	H	H
54	F	H	H	H
82	H	F		H
83	F	H		H
84	H	F		F
85	H	CF <sub>3</sub>		H
86	CF <sub>3</sub>	H		H
87	H	Cl		H
88	Cl	H		H



表 4(つづき)

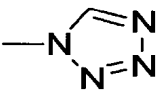
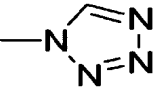
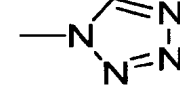
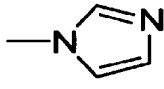
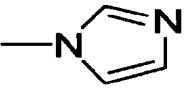
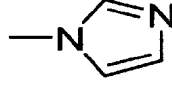
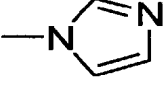
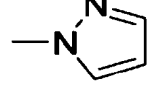
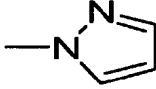
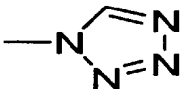
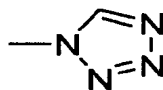
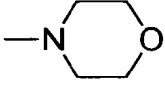
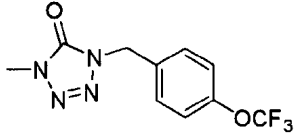
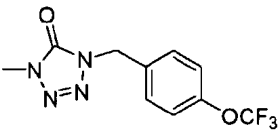
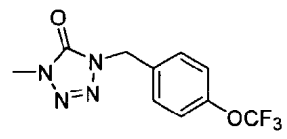
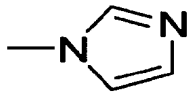
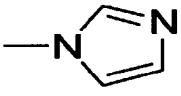
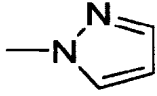
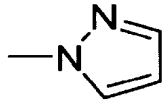
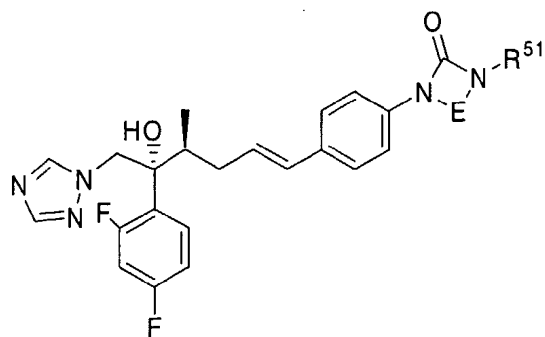
化合物	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>
89	H	CONH <sub>2</sub>		H
90	H	CN		H
91	H	OCF <sub>3</sub>		H
92	H	F		H
93	H	CN		H
94	H	CF <sub>3</sub>		H
95	CF <sub>3</sub>	H		H
96	H	F		H
97	H		F	H
98	H		H	H
99		H	H	H
100	F	H	CF <sub>3</sub>	H
101	F	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F

表 4(つづき)

化合物	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>
102	H	F	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
103	H	F		H
117			H	H
118		H	H	H
192	F	H	CN	H
193	H			H
194	H			H

301

表 5



化合物	E	R <sup>51</sup>
130	CH=N	CH <sub>3</sub>
131	CH=N	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
132	CH=N	
133	CH=N	
134	CH=N	
135	CH=N	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
136	CH=N	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
137	CH=N	
138	N=CH	CH <sub>3</sub>
139	N=CH	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
140	N=CH	
141	N=CH	

表 5 (つづき)

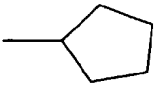
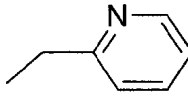
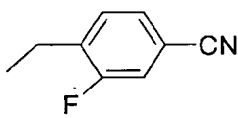
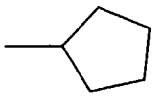
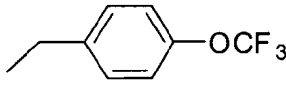
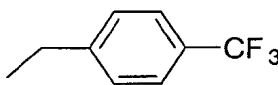
化合物	E	R <sup>51</sup>
142	N=CH	
143	N=CH	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
144	N=CH	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
145	N=CH	
146	N=CH	
147	CH=CH	CH <sub>3</sub>
148	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
149	CH=CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
150	CH=CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
151	CH=CH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
152	CH=CH	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
153	CH=CH	
154	CH=CH	
155	CH=CH	
156	CH=CH	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
157	CH=CH	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>

表 5 (つづき)

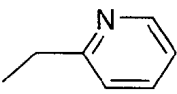
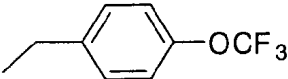
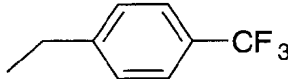
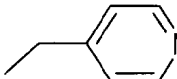
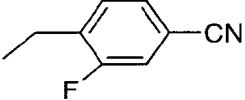
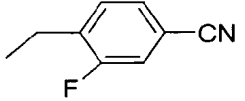
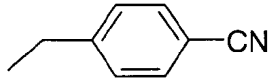
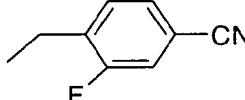
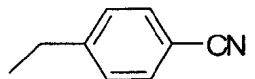
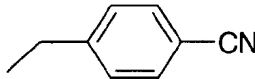
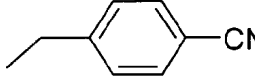
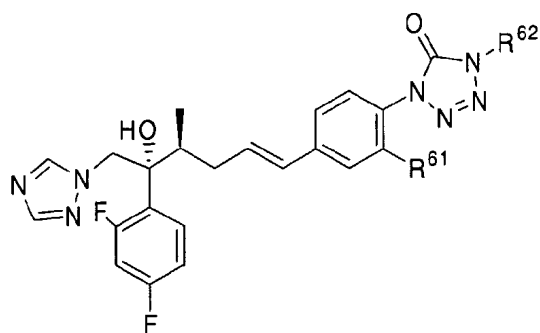
化合物	E	R <sup>51</sup>
158	CH=CH	
159	CH=CH	H
160	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
161	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	
162	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	
171	N=CH	
179	CH=N	
180	CH=CH	
184	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	
185	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	
212	N=CH	
213	CH=N	
214	CH=CH	

表 6



化合物	R <sup>61</sup>	R <sup>62</sup>
108	H	CH <sub>3</sub>
109	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
110	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
111	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
112	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
113	H	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
114	H	
115	H	
116	H	
119	H	
120	F	
121	H	
122	H	

表 6 (つづき)

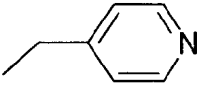
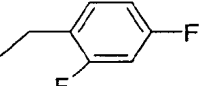
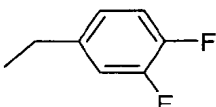
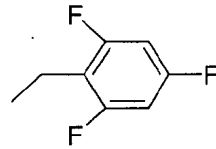
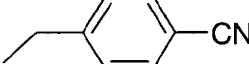
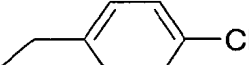
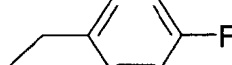
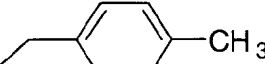
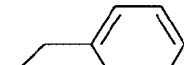
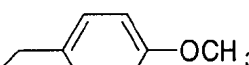
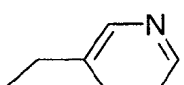
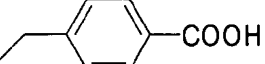
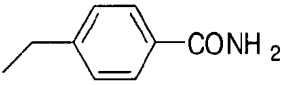
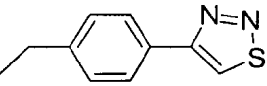
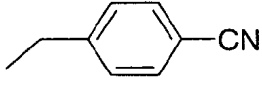
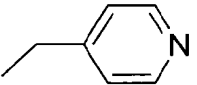
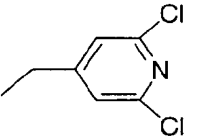
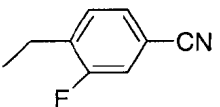
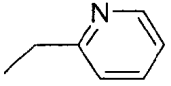
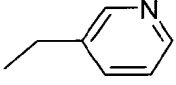
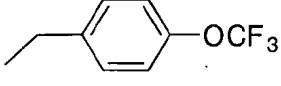
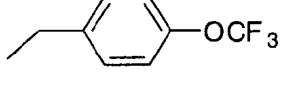
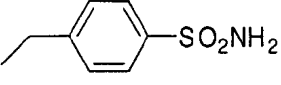
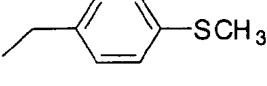
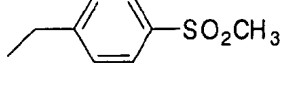
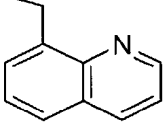
化合物	R <sup>61</sup>	R <sup>62</sup>
123	H	
124	H	
125	H	
126	H	
127	H	
128	H	
129	H	
163	H	
164	H	
165	H	
166	H	
169	H	

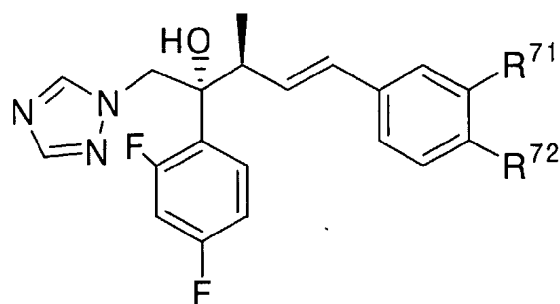
表 6 (つづき)

化合物	R <sup>61</sup>	R <sup>62</sup>
170	H	
172	H	
173	F	
174	F	
176	H	
181	F	
182	F	
183	F	
186	CONH <sub>2</sub>	
187	CN	
190	H	
209	H	
210	H	
211	H	



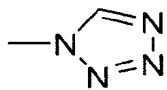
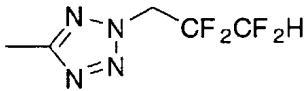
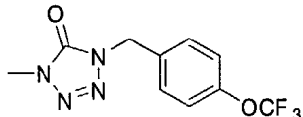
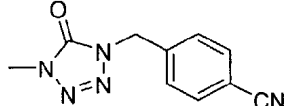
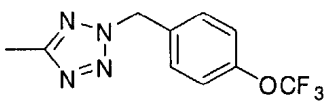
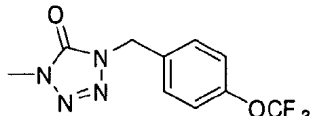
307

表 7



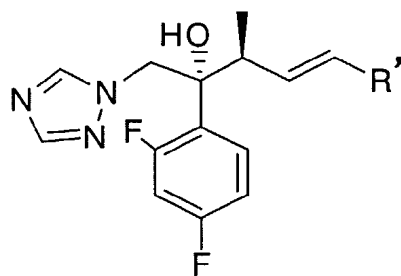
化合物	R <sup>71</sup>	R <sup>72</sup>
222	H	
223	H	
224	H	CF <sub>3</sub>
225	H	H
226	F	
227	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
228	H	
230	H	OCF <sub>3</sub>
231	H	SCF <sub>3</sub>
232	CF <sub>3</sub>	H
233	F	
234	CONH <sub>2</sub>	

表 7 (つづき)

化合物	R <sup>71</sup>	R <sup>72</sup>
235	CN	
236	H	
237	H	SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>
238		H
239		H
240		H
243	H	SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
244	H	SO <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>
246	H	CN
248	H	CONH <sub>2</sub>
249	H	
253	H	CONHCH <sub>3</sub>
254	H	CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

309

表 8



化合物	R'
221	H
229	
241	
242	
245	
247	
250	
251	
252	
255	
256	

## 評価試験

本発明による化合物の抗真菌作用を以下の薬理試験例によって評価した。試験例では、被験薬剤として、実施例において調製した化合物を任意に選択して用いた。また比較例としての被験薬剤として、フルコナゾール(fluconazole) (ファイザー社製)、および [(2RS, 3SR)-2-(4-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3, 3-ジメチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (対照化合物A) を用いた。なお対照化合物Aは、特開昭60-36468号に記載の化合物No. 11に相当するものである。

### 薬理試験例1： 微量液体希釈法による抗真菌活性の測定 (イン・ビトロ試験)

被験菌として、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)TIMM1768 (帝京大学医真菌研究センターより入手)、カンジダ・アルビカンスTIMM3165 (フルコナゾール耐性株) (帝京大学医真菌研究センターより入手)、および、アスペルギルス・フミガツス(*Aspergillus fumigatus*)TIMM1775 (帝京大学医真菌研究センターより入手) を用いた。

被験菌をYPD broth(yeast extract、peptone、glucose) (ここでyeast extractおよびpeptoneはDIFCO BECTON DICKINSON社より購入し、glucoseは和光純薬工業株式会社より購入) 中において35℃条件下で、18時間培養した後、PBSにて5分間遠心操作をすることにより菌を洗浄した。次いで得られた菌を、RPMI 1640培地 (0.165M MOPS、pH7.0) を用いて $5 \times 10^3$  CFU/mlとし、被験菌浮遊液を調製した。

2%ジメチルスルホキシド-RPMI 1640培地を用いて被験薬剤の希釈系列を調製して96穴マイクロプレートに100μl分注した。そこに被験菌浮遊液をさらに100μl分注して、攪拌し、これを35℃で培養した。なお被験菌がアスペルギルス・フミガツスTIMM1775である場合には、alar blue (Trek Diagnostic Systems, Inc.より購入) 20μlをさらに加えて、30℃条件下で48時間培養し、また、被験菌がカンジダ・アルビカンスである場合には、35℃条件下で24時間培養した。また、被験薬剤の希釈系列は、2%ジメチルスルホキシド-RPMI 1640を用いて2倍希釈系列11段階を作成し、0.062

5～64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

被験菌がカンジダ・アルビカンスである場合にはコントロールの濁度が0.2に達した時点で、また被験菌がアスペルギルス・フミガツスである場合にはコントロールの濁度が0.5に達した時点で、マイクロプレートリーダーにより吸光度を測定した。このときカンジダ・アルビカンスの場合は620nmにて吸光度を測定し、アスペルギルス・フミガツスの場合は540nmにて吸光度を測定した。得られた測定結果を下記の計算式により計算して、被検薬剤の80%以上の発育阻止濃度 ( $\text{IC}_{80}$ ) を算出した。

$$\text{IC}_{80} = (\text{薬剤無添加対照濁度} - \text{薬剤添加濁度}) / \text{薬剤無添加対照濁度} \times 100$$

結果は表9-aおよび表9-bに示されるとおりであった。

#### 薬理試験例2： マウス感染治療実験による抗真菌活性の測定（イン・ビボ試験）

カンジダ・アルビカンスTIMM1768をYPD broth (yeast extract、peptone、glucose) 中において35℃条件下で、18時間培養した後、PBSにて5分間遠心操作をすることにより菌を洗浄した。次いで得られた菌を、PBSを用いて希釈し $5 \times 10^5 \text{ CFU}/\text{ml}$ とし、接種用菌液を調製した。

マウスはDBA/2N（日本チャールス・リバー株式会社より入手）7週齢雄性であって1群5匹のものをを用いた。 $5 \times 10^5 \text{ CFU}/\text{ml}$ に調整した接種用菌液を、マウス1匹当たり200  $\mu\text{l}$ 尾静脈より接種し、全身性カンジダ症を発症させた。被験薬剤の投与量(20mg/kg)を20% tween80/2.5%マンニトールを用いて4mg/mlに調整し、その100  $\mu\text{l}$ を感染2時間後のマウスに静脈内投与した。1群5例のマウスの平均生存日数を求めて、フルコナゾールに対する延命率を算出し、判定指標とした。

結果は表10に示されるとおりであった。

表 9 - a

化合物	IC <sub>80</sub> (μg/ml)			化合物	IC <sub>80</sub> (μg/ml)		
	<i>C.albicans</i> TIMM1768	<i>C.albicans</i> TIMM3165	<i>A.fumigatus</i> TIMM1775		<i>C.albicans</i> TIMM1768	<i>C.albicans</i> TIMM3165	<i>A.fumigatus</i> TIMM1775
2	≤0.0625	≤0.0625	0.5	97	≤0.0625	≤0.0625	0.5
3	≤0.0625	0.25	1	100	≤0.0625	0.125	0.5
4	≤0.0625	0.125	0.5	104	≤0.0625	≤0.0625	0.5
7	≤0.0625	0.5	2	109	≤0.0625	≤0.0625	0.25
9	≤0.0625	0.25	0.5	110	≤0.0625	≤0.0625	0.125
23	≤0.0625	0.25	0.5	111	≤0.0625	≤0.0625	0.5
25	≤0.0625	≤0.0625	0.5	112	≤0.0625	≤0.0625	0.125
33	≤0.0625	≤0.0625	0.25	113	≤0.0625	≤0.0625	0.25
35	≤0.0625	≤0.0625	0.25	114	≤0.0625	≤0.0625	0.125
40	≤0.0625	≤0.0625	0.5	115	≤0.0625	≤0.0625	0.5
42	≤0.0625	≤0.0625	0.25	116	≤0.0625	≤0.0625	1
45	≤0.0625	≤0.0625	0.5	119	≤0.0625	≤0.0625	0.25
46	≤0.0625	0.125	0.5	120	≤0.0625	≤0.0625	0.5
47	≤0.0625	≤0.0625	0.5	121	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625
51	≤0.0625	≤0.0625	0.5	122	≤0.0625	≤0.0625	0.125
55	≤0.0625	0.125	0.5	127	≤0.0625	≤0.0625	0.125
66	≤0.0625	≤0.0625	0.25	128	≤0.0625	≤0.0625	0.5
67	≤0.0625	0.125	0.5	129	≤0.0625	≤0.0625	0.5
68	≤0.0625	≤0.0625	0.25	131	≤0.0625	≤0.0625	0.5
70	≤0.0625	≤0.0625	0.25	133	≤0.0625	0.125	0.5
72	≤0.0625	0.125	0.5	134	≤0.0625	≤0.0625	0.25
73	≤0.0625	0.125	0.5	140	≤0.0625	≤0.0625	1
82	≤0.0625	0.125	0.125	141	≤0.0625	≤0.0625	1
83	≤0.0625	≤0.0625	0.125	146	≤0.0625	≤0.0625	0.5
84	≤0.0625	0.25	0.5	153	≤0.0625	≤0.0625	0.5
87	≤0.0625	≤0.0625	0.25	154	≤0.0625	≤0.0625	0.5
88	≤0.0625	≤0.0625	0.25	155	≤0.0625	0.125	0.5
92	≤0.0625	0.25	0.25	フルコナゾール	0.25	32	>64
95	≤0.0625	0.25	0.5	対照化合物A	≤0.0625	0.5	64

表 9 - b

化合物	IC <sub>80</sub> ( $\mu$ g/ml)			化合物	IC <sub>80</sub> ( $\mu$ g/ml)		
	<i>C.albicans</i> TIMM1768	<i>C.albicans</i> TIMM3165	<i>A.fumigatus</i> TIMM1775		<i>C.albicans</i> TIMM1768	<i>C.albicans</i> TIMM3165	<i>A.fumigatus</i> TIMM1775
158	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5	206	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
164	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5	208	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25
165	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5	210	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125
166	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25	211	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125
167	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125	212	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5
170	$\leq 0.0625$	0.125	0.125	214	$\leq 0.0625$	0.125	0.5
172	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125	215	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25
173	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125	216	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25
174	$\leq 0.0625$	0.125	0.5	217	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5
175	$\leq 0.0625$	0.125	0.5	218	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	1
179	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125	223	$\leq 0.0625$	0.5	2
180	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25	224	$\leq 0.0625$	0.25	0.25
181	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25	228	$\leq 0.0625$	0.25	0.25
182	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5	231	$\leq 0.0625$	0.25	0.5
183	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25	236	$\leq 0.0625$	0.25	0.5
184	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125	237	$\leq 0.0625$	0.25	1
185	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125	241	$\leq 0.0625$	0.5	0.5
187	$\leq 0.0625$	0.125	0.5	242	$\leq 0.0625$	0.25	0.5
192	$\leq 0.0625$	0.125	0.5	243	$\leq 0.0625$	0.5	0.5
196	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.125	246	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
197	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5	247	$\leq 0.0625$	0.25	0.25
198	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5	248	$\leq 0.0625$	2	0.5
199	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	2	251	$\leq 0.0625$	0.125	0.5
200	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.5	252	$\leq 0.0625$	0.25	0.0625
202	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	2	255	$\leq 0.0625$	0.125	0.25
204	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0.25	フルコナゾール	0.25	32	>64
205	$\leq 0.0625$	0.25	0.25	対照化合物A	$\leq 0.0625$	0.5	64

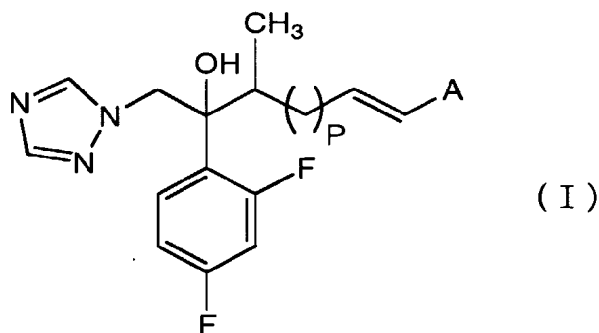
表 9

化合物番号	全身性カンジダ症(TIMM1768)	
	薬剤投与量 (mg/kg)	延命率 (%)
3	20	155
7	20	121
100	20	114
104	20	285
115	20	214
116	20	153
120	20	196
140	20	116
141	20	124
155	20	120
199	20	243
202	20	137
206	20	135
218	20	237
223	20	232
224	20	197
228	20	182
237	20	126
フルコナゾール	20	100
対照化合物A	20	69.8



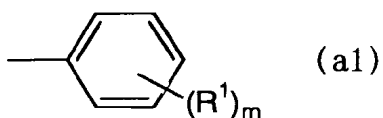
## 請 求 の 範 囲

1. 式 (I) の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：



[上記式中、

Aは、下記式(a1)：



{上記式中、

R<sup>1</sup>は、同一もしくは異なってもよく、

(1) 置換C<sub>1-6</sub>アルキル基（このアルキル基は、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルファニルチオカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基、イミノ基（ここでこのイミノ基は、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、もしくは水酸基により置換されていてもよい）、または、5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、酸素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、もしくは、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基により置換されてもよい5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基によって置換されていてもよい）のいずれかの基により置換されてなる）、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

(3) ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、

(4) スルホニル基 (このスルホニル基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルキル基により置換されていてもよいアミノ基、または、5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基によって置換されていてもよい)、

(5) アミノ基 (このアミノ基は、 $C_{1-6}$  アルキル基、または  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい)、

(6) シアノ基、

(7) ニトロ基、

(8) カルボニル基 (このカルボニル基は、 $C_{1-6}$  アルキル基、または  $C_{1-6}$  アルコキシ基により置換されていてもよい)、

(9) カルボキシル基、

(10) ホルミル基、

(11) 水酸基、

(12) カルバモイル基 (このカルバモイル基は、 $C_{1-6}$  アルキル基、またはベンジル基により置換されていてもよい)、または

(13) 5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8～12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、

(i) 酸素原子、

(ii) ハロゲン原子、

(iii)  $C_{1-6}$  アルキル基 (ここでこの  $C_{1-6}$  アルキル基は、ハロゲン原子、または5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8～12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)、

(iv) ベンジル基 (ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていて

もよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、または 5～7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよい)、もしくは

(v) 3～7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい)

により置換されていてもよい)

を表し、

$R^1$  が 2 個以上存在する場合において、少なくとも 1 個の  $R^1$  が前記 (4) または (13) のいずれかの基であるとき、他の  $R^1$  はハロゲン原子、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、またはハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基であることができ、

$m$  は、1～3 の整数を表す}、

を表すか、または

A は、5～7 員の飽和の炭素環式基、5 員もしくは 7 員の不飽和の炭素環式基、または 5～7 員の飽和もしくは不飽和の複素環式基を表し、ここでこの炭素環式基または複素環式基は、他の 1 もしくは 2 個の炭素環または複素環と縮合して 8～17 員の二環性または 12～16 員の三環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(c) シアノ基、

(d) ベンジル基 (ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、またはアミノスルホニル基により置換されていてもよい)、または

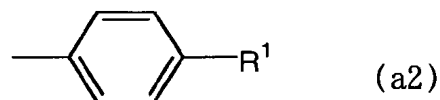
(e) 3～7 員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基 (ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置

換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基により置換されていてもよい)

により置換されていてもよく、

pは、0または1の整数を表す]。

2. Aが下記式(a2)により表される、請求項1に記載の化合物。



[上記式中、 $R^1$ は請求項1の定義のとおりである]。

3.  $R^1$ が下記群から選択される、請求項1または2に記載の化合物：

(1') 置換 $C_{1-6}$ アルキル基（このアルキル基は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキルスルファニルチオカルボニル基により置換されていてもよいアミノ基、ヒドロキシイミノ基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシフェニルにより置換されてもよいテトラゾロニル基、または、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ基フェニルにより置換されてもよいテトラゾリル基で置換されてなる）、

(2')  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(3') ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、

(4') スルホニル基（このスルホニル基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ピペリジノ基、ピロリジノ基、アゼチジノ基、またはモルホリノ基によって置換されていてもよい）、

(5') アミノ基、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、もしくは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基、

(6') シアノ基、

(7') ニトロ基、

(8')  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基、もしくは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、

(9') カルボキシル基、

(10') ホルミル基、

(11') 水酸基、

(12') カルバモイル基、N-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基、もしくはベンジルカルバモイル基、または

(13') イミダゾ [5, 1-b] チアゾリル基、イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル基により置換された1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基（ここでこのテトラゾリル基は、(ii') ハロゲン原子、(iii') C<sub>1-6</sub>アルキル基（ここでこのC<sub>1-6</sub>アルキル基は、ハロゲン原子、もしくはピリジニル基により置換されていてもよい）、または(iv') ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基、アミノスルホニル基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、モルホリノ基、1, 3-オキサゾリル基、または、1, 2, 3-チアジアゾリル基。

4. R<sup>1</sup>が、シアノ基、ニトロ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基 {ここでこのテトラゾリル基は、C<sub>1-6</sub>アルキル基（ここでこのC<sub>1-6</sub>アルキル基は、ハロゲン原子、もしくはピリジニル基により置換されていてもよい）、またはベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、もしくはシアノ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい}、モルホリノ基、(4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル)-5-テトラゾロニル基、または、(4-シアノベンジル)-5-テトラゾロニル基から選択され、かつ

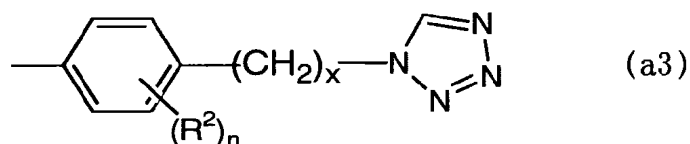
mが、1~3の整数（ただし、mが1のとき、R<sup>1</sup>はオルト位またはメタ位に位置する）を表す、請求項1に記載の化合物。

5. R<sup>1</sup>が、

テトラゾリル基、

(ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル) 置換テトラゾリル基、  
 (4-シアノベンジル) 置換テトラゾリル基、  
 (4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキルベンジル) 置換テトラゾリル基、  
 (4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシベンジル) 置換テトラゾリル基、または  
 ピリジニル  $C_{1-6}$  アルキル置換テトラゾリル基  
 から選択され、かつ、  
 m が、1 または 2 の整数 (ただし、m が 1 のとき、 $R^1$  はオルト位またはメタ位  
 に位置する) を表す、請求項 4 に記載の化合物。

6. A が下記式(a3)により表される、請求項 1 に記載の化合物：



[上記式中、

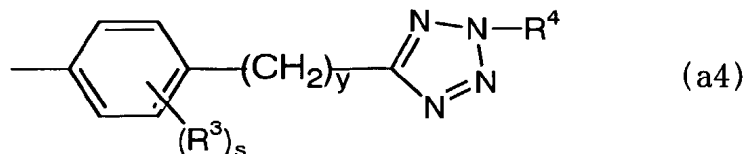
$R^2$  は、同一もしくは異なってもよく、ハロゲン原子、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、またはカルバモイル基を表し、

n は、0 ~ 2 の整数を表し、

x は、0 ~ 6 の整数を表す]。

7. n が 0 であって、かつ x が 0 である、請求項 6 に記載の化合物。

8. A が下記式(a4)により表される、請求項 1 に記載の化合物：



[上記式中、

$R^3$  は、同一もしくは異なってもよく、ハロゲン原子、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基、またはシアノ基を表し、

R<sup>4</sup>は、

ハロゲン原子、

C<sub>1-6</sub>アルキル基（ここでこのC<sub>1-6</sub>アルキル基は、ハロゲン原子、もしくはピリジニル基により置換されていてもよい）、または

ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、シアノ基、アミノスルホニル基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

を表し、

s は、0～2の整数を表し、

y は、0～6の整数を表す]。

9. R<sup>3</sup>が、ハロゲン原子を表し、

R<sup>4</sup>が、

C<sub>1-6</sub>アルキル基、

4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル基、

4-C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル基、

ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基、

4-ハロゲン化ベンジル基、

4-シアノベンジル基、

4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルベンジル基、

4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル-2-ハロゲノベンジル基、

4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル-3-ハロゲノベンジル基、

4-アミノスルホニルベンジル基、

4-シアノ-2-ハロゲノベンジル基、または

ピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル基

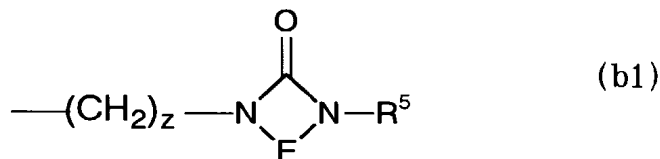
から選択され、

s が0または1を表し、

y が0を表す、請求項8に記載の化合物。

10.  $R^4$ が、4-ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシベンジル基である、請求項9に記載の化合物。

11.  $R^1$ が下記式(b1)により表される、請求項1に記載の化合物：



[上記式中、

Eは、 $\text{---N=N---}$ 、 $\text{---N=CH---}$ 、 $\text{---HC=N---}$ 、 $\text{---HC=CH---}$ 、または $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ を表し、

$R^5$ は、

水素原子、

$C_{1-6}$ アルキル基（ここでこの $C_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、または5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、他の炭素環もしくは複素環と縮合して8～12員の二環性の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基を形成していてもよく、この炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、

ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、または5～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基により置換されていてもよい）、または

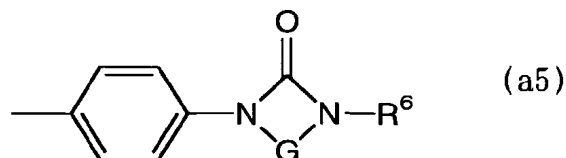
3～7員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基もしくは複素環式基（ここでこの炭素環式基もしくは複素環式基は、ハロゲン原子により置換されていてもよい）

を表し、



z は、0～6の整数を表す]。

12. Aが下記式(a5)により表される、請求項1に記載の化合物：

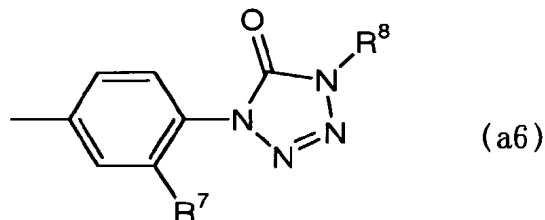


[上記式中、

Gは、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{HC}=\text{N}-$ 、 $-\text{HC}=\text{CH}-$ 、または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表し、

$\text{R}^6$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基（ここでこの $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、キノリニル基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいピリジニル基により置換されていてもよい）、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、テトラゾリル基、もしくはチアジアゾリル基により置換されていてもよい）、またはピリミジニル基を表す]。

13. Aが下記式(a6)により表される、請求項1に記載の化合物：



[上記式中、

$\text{R}^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、カルバモイル基、またはシアノ基を表し、

$\text{R}^8$ は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基（ここでこの $\text{C}_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、キノリニル基、もしくはハロゲン原子により置換されていてもよいピリジニル基により置換されていてもよい）、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基（ここでこのベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニル基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、テトラゾリル基、もしくはチアジアゾリル基により置換されていてもよい）、またはピリミジニル基を表す]。

もよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、シアノ基、カルバモイル基、アミノスルホニル基、テトラゾリル基、もしくはチアジアゾリル基により置換されていてもよい)、またはピリミジニル基を表す]。

14.  $R^7$  が、水素原子を表し、かつ、 $R^8$  が、4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシベンジル基を表す、請求項13に記載の化合物。

15. A が下記群から選択される、請求項1に記載の化合物：

キノリニル基、

イソキノリニル基、

キノキサリニル基、

ピリジニル基（ここでこのピリジニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、テトラゾリル基、またはピラゾリル基により置換されていてもよい）、

ピリミジニル基、

インドリニル基（ここでこのインドリニル基は、 $C_{1-6}$  アルキル基、またはハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシベンジル基により置換されていてもよい）、

フルオレニル基、

ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシフェニルにより置換されていてもよい、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル基、

テトラゾリル基（ここでこのテトラゾリル基はベンジル基により置換されていてもよく、このベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、シアノ基、またはアミノスルホニル基により置換されていてもよい）、または

2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル基。

16. A が (4-ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシフェニル) 置換イミダゾ [1,

2-a] ピリジニル基である、請求項 15 に記載の化合物。

17. A が下記からなる群より選択される、請求項 15 に記載の化合物：

キノリン-3-イル基、キノリン-6-イル基、キノキサリン-6-イル基、  
 ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、6-(1H-テトラゾール-1-  
 イル) ピリジン-3-イル基、6-フルオロピリジン-3-イル基、5-シアノ  
 ピリジン-3-イル基、6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-イル  
 基、ピリミジン-5-イル基、インドール-5-イル基、1-メチルインドール  
 -5-イル基、1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) インドール-5-イル  
 基、フルオレン-2-イル基、イソキノリン-4-イル基、イミダゾ [1, 2-  
 a] ピリジン-6-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) イミダゾ  
 [1, 2-a] ピリジン-6-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジ  
 ル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-アミノスルホニルベンジル)-2  
 H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール  
 -5-イル基、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル基。

18. p が 0 であって、

R<sup>1</sup> が下記群から選択される、請求項 3 に記載の化合物：

(3'') ハロゲン原子により置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、

(4'') スルホニル基（このスルホニル基は、ハロゲン原子により置換されてい  
 てもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、アミノ基、N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基、または N,  
 N-ジ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基によって置換されていてもよい）、

(6'') シアノ基、

(12'') カルバモイル基、N-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル基、N, N-ジ C<sub>1-6</sub>  
 アルキルカルバモイル基、もしくはベンジルカルバモイル基、

(13'') テトラゾリル基（ここでこのテトラゾリル基は、C<sub>1-6</sub> アルキル基、4-  
 ハロゲン化 C<sub>1-6</sub> アルコキシベンジル基、4-C<sub>1-6</sub> アルコキシベンジル基、ハ  
 ロゲン化 C<sub>1-6</sub> アルキル基、4-ハロゲン化ベンジル基、4-シアノベンジル基、  
 4-ハロゲン化 C<sub>1-6</sub> アルキルベンジル基、4-ハロゲン化 C<sub>1-6</sub> アルキル-2-

ハロゲノベンジル基、4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル-3-ハロゲノベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-シアノ-2-ハロゲノベンジル基、もしくはピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル基により置換されていてもよい)。

19. pが0であって、

R<sup>1</sup>が、

テトラゾリル基、

(ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル)置換テトラゾリル基、

(4-シアノベンジル)置換テトラゾリル基、

(4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルベンジル)置換テトラゾリル基、

(4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル)置換テトラゾリル基、

ピリジニルC<sub>1-6</sub>アルキル置換テトラゾリル基

(4-ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシベンジル)-5-テトラゾロニル基、または、

(4-シアノベンジル)-5-テトラゾロニル基

から選択され、かつ、

mが、1または2の整数(ただし、mが1のとき、R<sup>1</sup>はオルト位またはメタ位に位置する)を表す、請求項1に記載の化合物。

20. pが0であって、

式(a3)における、R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、またはカルバモイル基を表し、かつ

nが、1または2の整数を表す、請求項6に記載の化合物。

21. pが0であって、

式(a6)における、R<sup>7</sup>が、水素原子、またはハロゲン原子を表し、

R<sup>8</sup>が、ベンジル基を表し、このベンジル基は、ハロゲン原子、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、ア

ミノスルホニル基、テトラゾリル基、もしくはチアジアゾリル基により置換されていてもよい、請求項 13 に記載の化合物。

22. p が 0 であって、

A が下記群から選択される、請求項 15 に記載の化合物：

キノリニル基、

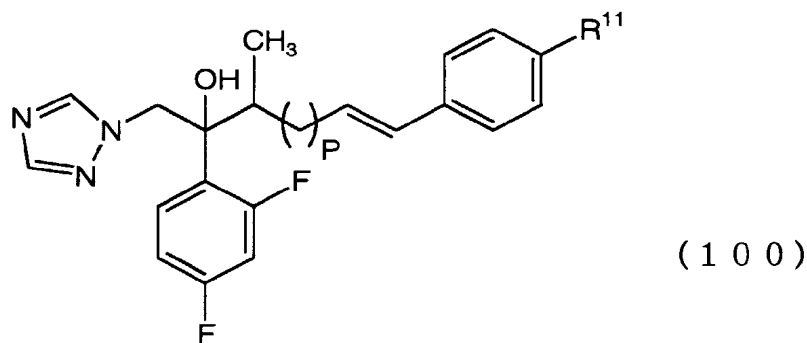
ピリジニル基（ここでこのピリジニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、またはテトラゾリル基により置換されていてもよい）、

ビリミジニル基、

ハロゲン化 C<sub>1-6</sub> アルコキシフェニルにより置換されていてもよい、イミダゾ[1, 2-a] ピリジニル基、または

2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル基。

23. 式 (I) の化合物が式 (100) により表される、請求項 1 に記載の化合物：



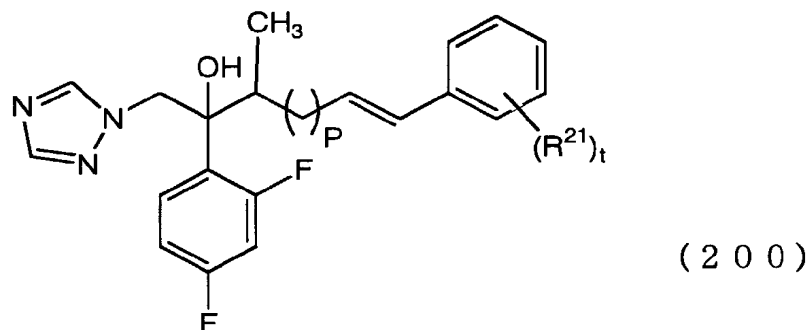
[上記式中、

R<sup>11</sup> は、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、メチルスルファニルチオカルボニルアミノメチル基、(4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5(1H、4H)-テトラゾロン-1-イル)メチル基、(5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル)メチル基、1H-テトラゾール-1-イルメチル基、2H-テトラゾール-2-イルメチル基、シアノ基、ニトロ基、アミノスルホニル基、N-メチルアミノスルホニル基、N, N-ジメチルアミノスルホニル基、エトキシカルボニルメトキシ基、

メチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、フルオロメチルチオ基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルチオ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ基、メチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、ピペリジノスルホニル基、ピロリジノスルホニル基、アゼチジノスルホニル基、モルホリノスルホニル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニル基、カルボキシ基、ホルミル基、アセチル基、ベンジルカルバモイル基、水酸基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、ヒドロキシイミノメチル基、メトキシイミノメチル基、フルオロメトキシイミノメチル基、イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-イル基、イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル基、イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-6-イル基、1H-ピロール-1-イル基、1H-イミダゾール-1-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基、2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル基、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル基、1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1H-テトラゾール-1-イル基、1H-テトラゾール-5-イル基、2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-メトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-アミノスルホニルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、モルホリノ基、1, 3-オキサゾール-5-イル基、または、1, 2, 3-チア

ジアゾール-4-イル基を表し、  
 $p$  は、0 または 1 の整数を表す]。

24. 式 (I) の化合物が式 (200) により表される、請求項 1 に記載の化合物：



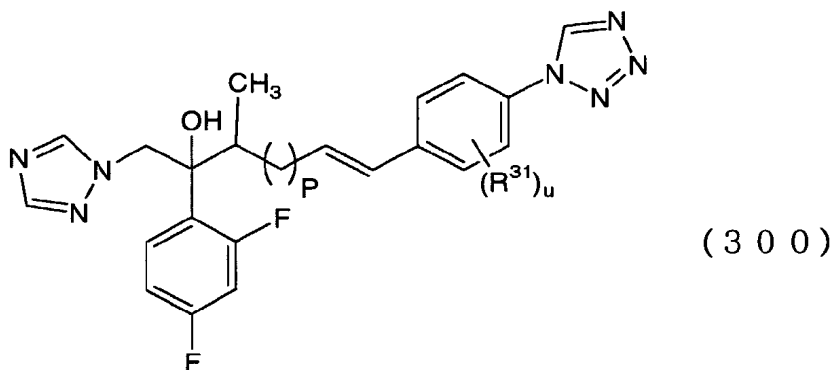
[上記式中、

$R^{21}$  は、同一でも異なってもよく、トリフルオロメチル基、シアノ基、フッ素原子、塩素原子、ニトロ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、トリフルオロメトキシ基、1H-イミダゾール-1-イル基、1H-ピラゾール-1-イル基、1H-テトラゾール-1-イル基、2-(ピリジン-2-イルメチル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル基、モルホリノ基、4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)テトラゾロン-1-イル基、または、4-(4-シアノベンジル)-5(1H, 4H)テトラゾロン-1-イル基を表し、

$t$  は、1～3の整数（ただし  $t$  が 1 のとき、 $R^{21}$  はオルト位またはメタ位に位置する）を表し、

$p$  は、0 または 1 の整数を表す]。

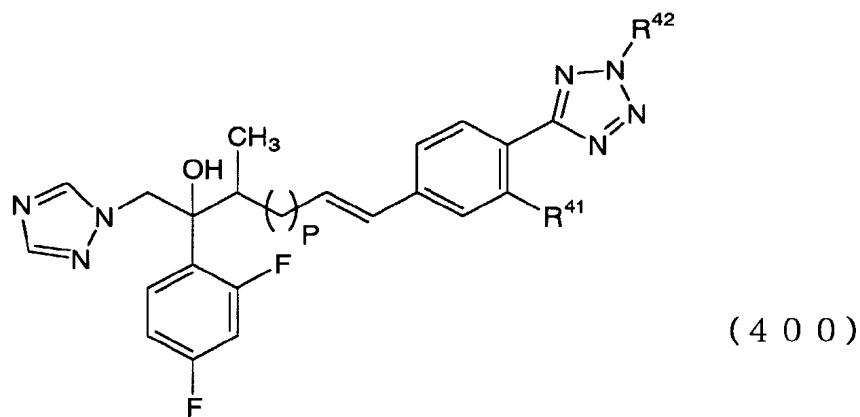
25. 式 (I) の化合物が式 (300) により表される、請求項 1 に記載の化合物：



[上記式中、

$R^{31}$ は、同一でも異なってもよく、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、フッ素原子、塩素原子、またはカルバモイル基を表し、  
 $u$ は、1または2の整数を表し、  
 $p$ は、0または1の整数を表す]。

26. 式(I)の化合物が式(400)により表される、請求項1に記載の化合物：



[上記式中、

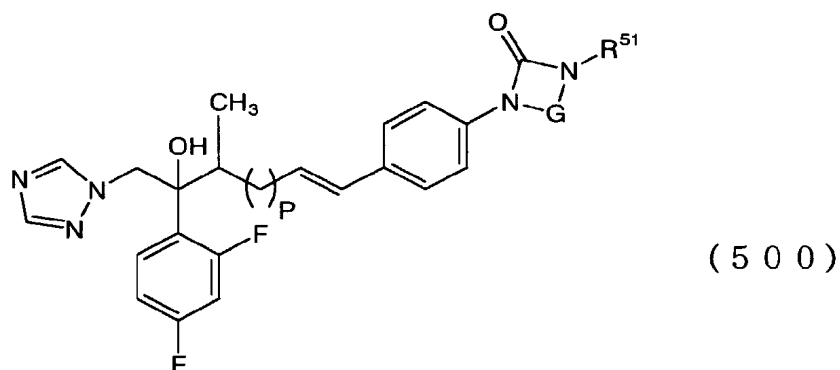
$R^{41}$ は、水素原子、またはフッ素原子を表し、

$R^{42}$ は、メチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-シアノベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-シアノ-2-フルオロベンジル基、4-トリフルオロメチル-2-フルオロベンジル基、4-トリ



リフルオロメチル-3-フルオロベンジル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、または、ピリジン-4-イルメチル基を表し、  
 $p$  は、0 または 1 の整数を表す]。

27. 式 (I) の化合物が式 (500) により表される、請求項 1 に記載の化合物：



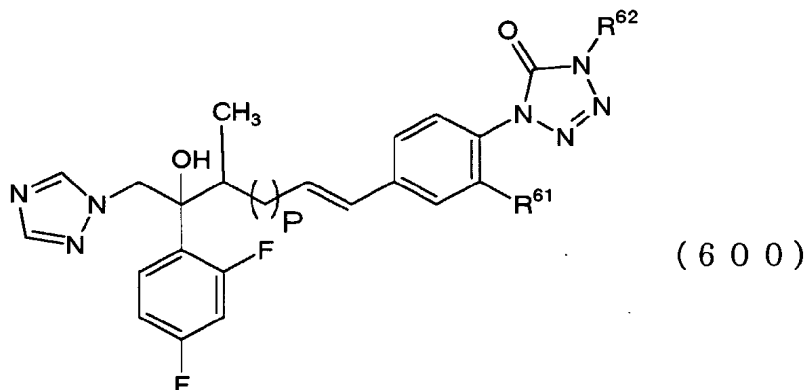
[上記式中、

$G$  は、 $-N=CH-$ 、 $-HC=N-$ 、 $-HC=CH-$ 、または  $-CH_2-CH_2-$  を表し、

$R^{51}$  は、水素原子、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、 $s$ -ブチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メチルチオベンジル基、4-メチルスルホニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-シアノベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、4-シアノ-2-フルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、2,4,6-トリフルオロベンジル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル基、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル基、キノリン-8-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、2,6-ジクロロ

ピリジン-4-イルメチル基、または、ピリミジン-4-イル基を表し、  
 $p$  は、0 または 1 の整数を表す]。

28. 式 (I) の化合物が式 (600) により表される、請求項 1 に記載の化合物：



[上記式中、

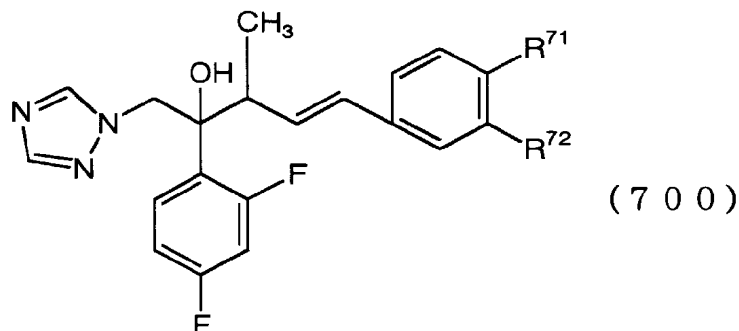
$R^{61}$  は、水素原子、フッ素原子、カルバモイル基、またはシアノ基を表し、

$R^{62}$  は、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、s-ブチル基、シクロペンチル基、ベンジル基、4-メチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メチルチオベンジル基、4-メチルスルホニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-シアノベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-アミノスルホニルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、4-シアノ-2-フルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、2,4,6-トリフルオロベンジル基、4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンジル基、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル基、キノリン-8-イルメチル基、ピリジン-2-イルメチル基、ピリジン-3-イルメチル基、ピリジン-4-イルメチル基、または、2,6-ジクロロピリジン-4-イルメチル基を表し、

$p$  は、0 または 1 の整数を表す]。

29. pが1である、請求項1～18および23～28のいずれか一項に記載の化合物。

30. 式(I)の化合物が式(700)により表される、請求項1に記載の化合物：



[上記式中、

$R^{71}$ および $R^{72}$ は、同一でも異なってもよく、水素原子、フッ素原子、トリフルオロメチルチオ基、アミノスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル基、 $N, N$ -ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノスルホニル基、シアノ基、カルバモイル基、 $N$ -メチルカルバモイル基、 $N, N$ -ジメチルカルバモイル基、1H-テトラゾール-1-イル基、2-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、2-(4-シアノベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル基、4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5-(1H, 4H)テトラゾロン-1-イル基、または、4-(4-シアノベンジル)-5-(1H, 4H)テトラゾロン-1-イル基を表す(ただし $R^{71}$ および $R^{72}$ が水素原子およびフッ素原子のみからなる場合を除く) ]。

31. 下記からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール(化合物68)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物104)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5(1H, 4H)-テトラゾロン-1-イル)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物115)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物206)、および

(2R, 3S, 4E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(4-(2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-4-ペンテン-2-オール (化合物223)。

32. 下記からなる群より選択される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-フェニル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物2)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物3)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物6)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-

(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物7)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物13)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-メチルフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物14)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物17)、

(2R, 3S, 5E)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物21)、

(2R, 3S, 5E)-6-(4-ジフルオロメチルフェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物40)、

(2R, 3S, 5E)-6-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物42)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物58)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(4-フルオロメトキシフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物59)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-6-(4-(1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物73)、

(2R, 3S, 5E)-6-(4-t-ブチルフェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物74)、

(2R, 3S, 4E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ペンテン-2-オール (化合物224)、

(2R, 3S, 4E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-5-フェニル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4-ペンテン-2-オール (化合物225)、および

(2R, 3S, 4E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-ペンテン-2-オール (化合物230)。

33. 下記からなる群より選択される化合物、またはそれらの薬理学的に許容されうる塩もしくは溶媒和物：

(2R, 3S, 5E)-6-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物15)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物18)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物19)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)-5-ヘキセン-2-オール (化合物20)、

(2R, 3S, 5E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-6-(2-トリフルオロメチルフ

エニル)－5－ヘキセン－2－オール (化合物53)、

(2R, 3S, 5E)－2－(2, 4－ジフルオロフェニル)－6－(2－フルオロフェニル)－3－メチル－1－(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)－5－ヘキセン－2－オール (化合物54)、および

(2R, 3S, 5E)－2－(2, 4－ジフルオロフェニル)－6－(2－フルオロ－4－トリフルオロメチルフェニル)－3－メチル－1－(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)－5－ヘキセン－2－オール (化合物100)。

34. 請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

35. 真菌感染症の予防または治療に用いられる、請求項34に記載の医薬組成物。

36. 真菌感染症が、カンジダ症およびアスペルギルス症のような深在性真菌症である、請求項35に記載の医薬組成物。

37. 請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物を有効成分とする、抗真菌剤。

38. 真菌感染症の予防または治療用医薬の製造のための、請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の使用。

39. 真菌感染症が、カンジダ症およびアスペルギルス症のような深在性真菌症である、請求項38に記載の使用。

40. 請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理的に許容されうる塩もしくは溶媒和物の治療上の有効量を、薬学上許容されうる

担体と共に哺乳類に投与することを含んでなる、真菌感染症の予防または治療方法。

41. 真菌感染症が、カンジダ症およびアスペルギルス症のような深在性真菌症である、請求項40に記載の方法。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11960

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D249/08, 401/10, 401/14, 403/10, 403/14, 513/04, 413/10,  
417/10, 403/12, A61K31/4196, 31/429, 31/4439, 31/4523,  
31/454, 31/4709, 31/4725, 31/506, 31/5377, 31/433, 31/422,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D249/08, 401/10, 401/14, 403/10, 403/14, 513/04, 413/10,  
417/10, 403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4503063 A (PFIZER INC.), 05 March, 1985 (05.03.85), & EP 106515 A & JP 59-82376 A	1-39
A	EP 115400 A (PFIZER CORP.), 08 August, 1984 (08.08.84), & JP 59-137470 A	1-39
A	WO 92/17474 A (PFIZER LTD.), 15 October, 1992 (15.10.92), (Family: none)	1-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
15 January, 2003 (15.01.03)

Date of mailing of the international search report  
28 January, 2003 (28.01.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11960

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 40-41

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 40 to 41 are substantially relevant to methods for treatment of the human body and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11960

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/4245, 31/498 // A61P31/10

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>7</sup> C07D249/08, 401/10, 401/14, 403/10, 403/14, 513/04, 413/10, 417/10, 403/12, A61K31/4196, 31/429, 31/4439, 31/4523, 31/454, 31/4709, 31/4725, 31/506, 31/5377, 31/433, 31/422, 31/4245, 31/498 // A61P31/10		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D249/08, 401/10, 401/14, 403/10, 403/14, 513/04, 413/10, 417/10, 403/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 4503063 A (PFIZER INC.), 1985. 03. 05 & EP 106515 A & JP 59-82376 A	1-39
A	EP 115400 A (PFIZER CORPORATION), 1984. 08. 08 & JP 59-137470 A	1-39
A	WO 92/17474 A (PFIZER LIMITED), 1992. 10. 15 (ファミリーなし)	1-39
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15. 01. 03	国際調査報告の発送日 28.01.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 弘實 謙二 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 40-41 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 40 - 41 は、実質的に治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。